

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2010年3月4日(04.03.2010)



(10) 国際公開番号  
WO 2010/023946 A1

- (51) 国際特許分類:  
C07D 403/06 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)  
A61K 31/513 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)  
A61P 43/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2009/004229
- (22) 国際出願日: 2009年8月28日(28.08.2009)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2008-222735 2008年8月29日(29.08.2008) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 大鵬薬品工業株式会社(TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1018444 東京都千代田区神田錦町1-27 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 福岡 正哲(FUKUOKA, Masayoshi) [JP/JP]; 〒3578527 埼玉県飯能市美杉台1-27 大鵬薬品工業株式会社内 Saitama (JP). 横川 達史(YOKOGAWA, Tatsushi) [JP/JP]; 〒3578527 埼玉県飯能市美杉台1-27 大鵬薬品工業株式会社内 Saitama (JP). 宮原 成司(MIYAHARA, Seiji) [JP/JP]; 〒3578527 埼

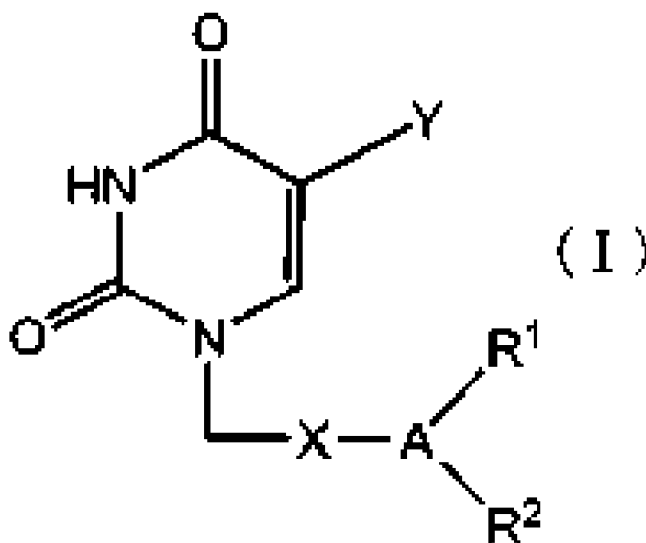
玉県飯能市美杉台1-27 大鵬薬品工業株式会社内 Saitama (JP). 宮腰 均(MIYAKOSHI, Hitoshi) [JP/JP]; 〒3578527 埼玉県飯能市美杉台1-27 大鵬薬品工業株式会社内 Saitama (JP). 矢野 稚子(YANO, Wakako) [JP/JP]; 〒3578527 埼玉県飯能市美杉台1-27 大鵬薬品工業株式会社内 Saitama (JP). 田口 淳子(TAGUCHI, Junko) [JP/JP]; 〒3578527 埼玉県飯能市美杉台1-27 大鵬薬品工業株式会社内 Saitama (JP). 高尾 弥生(TAKAO, Yayoi) [JP/JP]; 〒1010047 東京都千代田区内神田1-2-4 大鵬薬品工業株式会社内 Tokyo (JP).

- (74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所(THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号共同ビル Tokyo (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST,

[続葉有]

(54) Title: NOVEL URACIL COMPOUND HAVING NITROGENATED HETEROCYCLIC RING OR SALT THEREOF

(54) 発明の名称: 含窒素複素環を有する新規ウラシル化合物又はその塩



(57) Abstract: Disclosed is a uracil compound having a nitrogenated heterocyclic ring, represented by formula (I), having an excellent inhibitory activity on human dUTPase and useful as an anti-tumor agent or the like, or a salt of the uracil compound. [In the formula, X represents a divalent hydrocarbon which may have a hetero atom between carbon atoms or at the terminal; Y represents H or F; A represents a (substituted) nitrogenated unsaturated heterocyclic ring; and R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> independently represent H, CN, a (substituted) C<sub>1-4</sub> alkyl, a (substituted) C<sub>2-4</sub> alkenyl or alkynyl, a mono- or di-alkylaminocarbonyl, an aryl, an unsaturated heterocyclic ring, or a (substituted) aralkyl.]

(57) 要約: 優れたヒト dUTPase 阻害活性を有し、抗腫瘍薬等として有用な、下記式 (I) で表される含窒素複素環を有するウラシル化合物又はその塩の提供。 X: 炭素原子間又は末端にヘテロ原子を有し得る2価の炭化水素 Y: H, F A: (置換) 含窒素不飽和複素環 R<sup>1,2</sup>: H, CN, (置換) C<sub>1-4</sub> アルキル, (置換) C<sub>2-4</sub> アルケニル又はアルキニル, モノ又はジアルキル

アルキルアミノカルボニル, アリール、不飽和複素環, (置換)



SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,  
VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,

GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

## 明 細 書

発明の名称：

含窒素複素環を有する新規ウラシル化合物又はその塩

### 技術分野

[0001] 本発明は、優れたヒトデオキシウリジントリホスファターゼ阻害活性を有し、デオキシウリジントリホスファターゼに関連する疾患の治療剤、例えば抗腫瘍薬等として有用な新規ウラシル化合物又はその塩に関するものである。

### 背景技術

[0002] デオキシウリジントリホスファターゼ（以下、dUTPase（EC3.6.1.23）ともいう。）は、予防的なDNA修復酵素である。天然型核酸トリリン酸体の中でデオキシウリジントリホスフェート（以下、dUTP）のみを特異的に認識し、デオキシウリジンモノホスフェート（以下、dUMP）とピロリン酸に分解する酵素であり（非特許文献1）、（1）細胞内のdUTPプールの量を下げること、チミンの代わりにウラシルがDNA中へと誤って組み込まれるのを避ける、（2）DNA中にチミンを供給するための重要なde novo経路を担うチミジル酸合成酵素の基質dUMPを供給する（非特許文献2）、という2つの反応を担っていると考えられている。

[0003] dUTPaseは原核生物、真核生物両方で細胞の生存に必須であることが知られている。従って、本酵素は抗腫瘍薬（非特許文献3、4）、抗マラリア薬（特許文献1及び非特許文献5）、抗結核薬（非特許文献6）、抗ピロリ菌薬（特許文献2）、トリパノソーマやリーシュマニアなどの抗寄生虫薬（非特許文献7）、及びヒト単純ヘルペスウイルス、サイトメガロウイルス、Epstein-Barrウイルスのようなヘルペスウイルス（非特許文献8）やワクシニアウイルス（非特許文献9）などの抗ウイルス薬の標的と成り得ることが示唆されている。

[0004] 以上のように、dUTPaseは各種疾患に対する治療剤の標的として注目されて

おり、dUTPase阻害剤についても広く研究されている。

dUTPase阻害剤としては、例えば、トリリン酸ミミック型低分子化合物（例えば、特許文献3、非特許文献10など）、5'-O-置換フェニル-デオキシウリジン化合物（非特許文献11）が知られている。しかしながら、これらはいずれもヒトdUTPaseに対する阻害活性が十分ではなく、医薬品として用いられる化合物ではない。

従って、より優れたヒトdUTPase阻害活性を有し、dUTPaseに関連する疾患の治療剤、例えば抗腫瘍薬等として有用なdUTPase阻害剤の開発が強く望まれている。

## 先行技術文献

### 特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開第2005/065689号パンフレット

特許文献2：国際公開第2003/089461号パンフレット

特許文献3：国際公開第1995/15332号パンフレット

### 非特許文献

[0006] 非特許文献1：Structure, 4, 1077-1092(1996)

非特許文献2：Acta Biochim. Pol., 44, 159-171(1997)

非特許文献3：Cancer Reseach, 60, 3493-3503, July 1(2000)

非特許文献4：Curr. Protein Pept. Sci., 2, 361-370(2001)

非特許文献5：Structure, 13, 329-338(2005)

非特許文献6：J. Mol. Biol., 341, 503-517(2004)

非特許文献7：Bioorg. Med. Chem. Lett., 16, 3809-3812(2006)

非特許文献8：Curr. Protein Pept. Sci., 2, 371-380(2001)

非特許文献9：Acta Crystallogr. D. Biol. Crystallogr, 63, 571-580(2007)

非特許文献10：Mol. Pharmacol., 29, 288-292(1986)

非特許文献11：Nucleosides Nucleotides & Nucleic acids, 20, 1691-1704(2001)

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

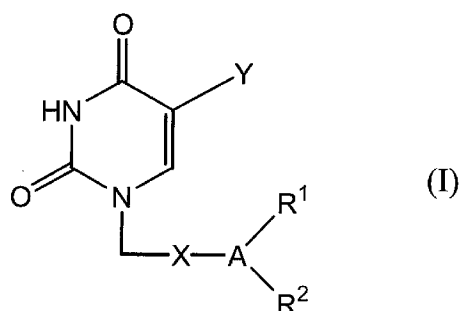
[0007] 本発明の課題は、優れたヒトdUTPase阻害活性を有し、抗腫瘍薬等として有用な、含窒素複素環を有するウラシル化合物又はその塩を提供することにある。

### 課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、前記課題を解決すべく鋭意検討を重ねた結果、ウラシル環 N-1 位側鎖に含窒素複素環を有するウラシル化合物又はその塩が、優れたヒトdUTPase阻害活性を有し、抗腫瘍薬等の医薬品として有用であることを見出し、本発明を完成した。

[0009] すなわち本発明は、一般式 (I)

[0010] [化1]



[0011] [一般式 (I) 中、Xは、炭素原子間又は末端にヘテロ原子を有していてもよい2価の炭化水素基を示し、Yは水素原子又はフッ素原子を示し、Aは置換基を有していてもよい含窒素不飽和複素環基を示し、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、同一又は相異なって、水素原子、シアノ基、置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数2～6のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数2～6のアルキニル基、モノアルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、アリール基、不飽和複素環基、又は置換基を有していてもよいアラルキル基を示す。]

で表されるウラシル化合物又はその塩を提供するものである。

[0012] また、本発明は、式（I）で表されるウラシル化合物又はその塩を含有する医薬組成物を提供するものである。

また、本発明は、式（I）で表されるウラシル化合物又はその塩を含有するヒトdUTPase阻害剤を提供するものである。

また、本発明は、式（I）で表されるウラシル化合物又はその塩の、ヒトdUTPase阻害剤製造のための使用を提供するものである。

また、本発明は、式（I）で表される化合物又はその塩を投与することを特徴とするヒトdUTPase阻害方法を提供するものである。

### 発明の効果

[0013] 本発明の新規ウラシル化合物又はその塩は、優れたヒトdUTPase阻害活性を有し、dUTPaseに関連する疾患、例えば抗腫瘍薬等の医薬として有用である。

### 発明を実施するための形態

[0014] 本発明の新規ウラシル化合物は、前記一般式（I）で表され、ウラシル環N－1位置換基に含窒素複素環構造を有するという特徴を有する。

国際公開2005065689号公報（特許文献1）には、ウラシル環N－1位置換基の末端として、トリチル基、トリフェニルシリル基等の置換基（ $-E(R^6)(R^7)(R^8)$ 基）を有するウラシル化合物が開示され、dUTPase阻害活性を示し、抗マリア薬として有用であることが記載されている。しかしながら、本発明化合物の有する含窒素不飽和複素環構造を有する化合物は開示されていない。また後述の試験例で示すように、ウラシル環N－1位置換基の末端としてトリチル基を有する化合物は、ヒトdUTPase阻害活性を殆ど示さなかった。

[0015] 本願明細書において「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、ハロゲノアルキル基、アルコキシアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル-アルキル基、アラルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、ハロゲノアルコキシ基、シクロアルコキシ基、シクロアルキル-アルコキシ基、アラルキルオキシ基、アルキルチオ基、シクロアルキル-アルキルチオ基、アミノ基、モノ又はジアルキルアミノ基、シクロアルキル-アルキルアミノ基、シクロアルキリデン

構造、アシル基、アシルオキシ基、オキシ基、飽和若しくは不飽和複素環基、アリール基、飽和複素環オキシ基等が挙げられ、前記置換基が存在する場合、その個数は典型的には1～4個である。

[0016] 前記の置換基において、ハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

前記の置換基において、アルキル基、ハロゲノアルキル基としては、好ましくは炭素数1～6の直鎖状若しくは分枝状のアルキル基又はこれらのアルキル基に前記のハロゲン原子が置換した基を示し、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、モノフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2, 2-ジフルオロエチル基等が挙げられる。

[0017] 前記の置換基において、アルコキシアルキル基としては、好ましくは炭素数1～6の直鎖状若しくは分枝状のアルコキシで置換された炭素数1～6のアルキル基であり、メトキシメチル基、エトキシメチル基、メトキシエチル基等が挙げられる。

前記の置換基において、シクロアルキル基としては、好ましくは炭素数3～7のシクロアルキル基であり、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。

[0018] 前記の置換基において、シクロアルキル-アルキル基としては、好ましくは炭素数3～7のシクロアルキルで置換された炭素数1～6のアルキル基であり、シクロプロピルメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基等が挙げられる。

[0019] 前記の置換基において、アラルキル基としては、好ましくは炭素数6～14の芳香族炭化水素基で置換された炭素数1～6の直鎖状若しくは分枝状のアルキル基を示し、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルプロピル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基等が挙げられる。

前記の置換基において、アルケニル基としては、炭素-炭素二重結合を含む、好ましくは炭素数2～6の炭化水素基を示し、ビニル基、アリル基、メチルビニル基、プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基等

が挙げられる。

前記の置換基において、アルキニル基としては、炭素-炭素三重結合を含む、好ましくは炭素数2～6の炭化水素基を示し、エチニル基、プロパルギル基等が挙げられる。

[0020] 前記の置換基において、アルコキシ基、ハロゲノアルコキシ基としては、好ましくは炭素数1～6の直鎖状若しくは分枝状のアルコキシ基、又はこれらのアルコキシ基に前記のハロゲン原子が置換した基を示し、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、1-メチルプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、イソブトキシ基、2-メチルブトキシ基、ネオペンチルオキシ基、ペンタン-2-イルオキシ基、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、1, 1-ジフルオロエトキシ基、2, 2-ジフルオロエトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ基、パーフルオロエトキシ基、3-フルオロ-2-(フルオロメチル)-プロポキシ基、1, 3-ジフルオロプロパン-2-イルオキシ基、2, 2, 3, 3-ペンタフルオロ-1-プロポキシ基等が挙げられる。

[0021] 前記の置換基において、シクロアルコキシ基としては、好ましくは炭素数3～7のシクロアルコキシ基であり、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基等が挙げられる。

前記の置換基において、シクロアルキル-アルコキシ基としては、好ましくは炭素数3～7のシクロアルキルで置換された炭素数1～6のアルコキシ基であり、シクロプロピルメトキシ基、1-メチルシクロプロピルメトキシ基、ジシクロプロピルメトキシ基、1-シクロプロピルエトキシ基、2-シクロプロピルエトキシ基、シクロブチルメトキシ基、シクロペンチルメトキシ基等が挙げられる。

[0022] 前記の置換基において、アラルキルオキシ基としては、好ましくは、前記のアラルキル基を有するオキシ基を示し、ベンジルオキシ基、フェニルエトキシ基、フェニルプロポキシ基、ナフチルメトキシ基、ナフチルエトキシ基

等が挙げられる。

前記の置換基において、モノ又はジアルキルアミノ基としては、前記のアルキル基によりモノ置換又はジ置換されたアミノ基を示し、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルエチルアミノ基等が挙げられる。

前記の置換基において、シクロアルキル-アルキルアミノ基としては、前記のシクロアルキル基で置換されたアルキルアミノ基を示し、シクロプロピルメチルアミノ基、シクロブチルメチルアミノ基、シクロペンチルメチルアミノ基等が挙げられる。

前記の置換基において、シクロアルキリデン構造としては、シクロプロピリデン、シクロブチリデン、シクロペンチリデン、シクロヘキシリデンが挙げられる。

前記の置換基において、アシル基としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、*n*-ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基などの直鎖又は分枝を有する炭素数1～6のアシル基、ベンゾイル基等が挙げられる。

前記の置換基において、アシルオキシ基としては、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、*n*-ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基などの直鎖又は分枝を有する炭素数1～6のアシルオキシ基、ベンゾイルオキシ基等が挙げられる。

[0023] 前記の置換基において、飽和若しくは不飽和複素環基としては、好ましくは酸素原子、窒素原子、硫黄原子のいずれかの原子を、好ましくは1個又は2個有する単環性又は二環性の飽和又は不飽和複素環基を示し、例えばピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ヘキサメチレンイミノ基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ホモピペリジニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピリル基、イミダゾリル基、チエニル基、フリル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾ

リル基、ピラゾリニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピラジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、メチレンジオキシフェニル基、エチレンジオキシフェニル基、ベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、フリニル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、キノキサリル基等が挙げられる。

[0024] 前記の置換基において、アリール基としては、好ましくは炭素数6～14のアリール基を示し、フェニル基、ナフチル基等が挙げられる。

前記の置換基において、飽和複素環オキシ基としては、酸素原子、窒素原子、硫黄原子のいずれかの原子を1個又は2個有する単環性の飽和複素環基、例えばピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ヘキサメチレンイミノ基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ホモピペリジニル基等を有するオキシ基を示し、テトラヒドロフリルオキシ基、テトラヒドロピリルオキシ基等が挙げられる。

[0025] 一般式(I)中、Xで表される「炭素原子間又は末端にヘテロ原子を有していてもよい2価の炭化水素基」としては、炭素原子間又は末端にヘテロ原子を有していてもよい炭素数1～6のアルキレン基、炭素数6～14の2価のアリール基、炭素原子間又は末端にヘテロ原子を有していてもよい炭素数6～20の2価のアルキルーアリールーアルキル基が好ましい。

[0026] また、Xにおいて、上記「ヘテロ原子」としては、酸素原子、窒素原子、硫黄原子が挙げられ、炭素数1～6のアルキレン基の炭素原子間又は末端に有していてもよい「ヘテロ原子」としては、酸素原子が好ましく、炭素数6～20の2価のアルキルーアリールーアルキル基の炭素原子間又は末端に有していてもよいヘテロ原子としては、酸素原子又は硫黄原子が好ましい。

[0027] また、Xにおいて、上記「炭素数1～6のアルキレン基」としては、直鎖状又は分枝状の炭素数1～6のアルキレン基が好ましく、例えば、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、

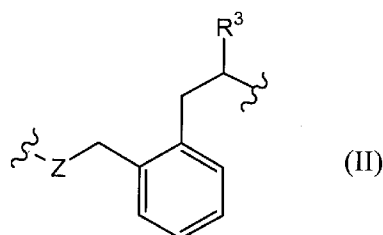
ヘキサメチレン基、プロピレン基、ブチレン基、ジメチルトリメチレン基、ジメチルテトラメチレン基、エチルトリメチレン基等が挙げられる。このうち、炭素数2～3の直鎖状アルキレン基、炭素数4～6の分岐状アルキレン基が好ましく、エチレン基、トリメチレン基、ジメチルトリメチレン基がより好ましい。

[0028] また、Xにおいて、「炭素数6～14の2価のアリール基」としては、例えば、フェニレン基、ナフチレン基等が挙げられるが、フェニレン基が好ましい。このうち、1, 3-フェニレン基が特に好ましい。

[0029] また、炭素数6～20の2価のアルキル-アリール-アルキル基としては、 $C_{1-6}$ アルキル- $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-6}$ アルキル基が好ましい。ここで、 $C_{6-10}$ アリール基としては、フェニレン基、ナフチレン基が挙げられるが、フェニレン基が好ましく、特に1, 2-フェニレン基が好ましい。

[0030] 当該アルキル-アリール-アルキル基の好ましい例としては、下記一般式(II)

[0031] [化2]



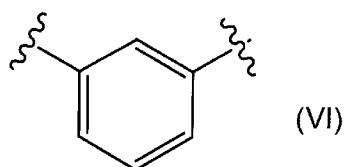
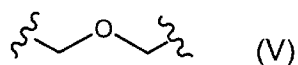
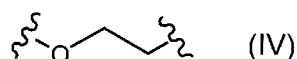
[0032] (式(II)中、Zは酸素原子又は硫黄原子を示し、 $R^3$ は、水素原子又は炭素数1～6のアルキル基を示し、式(II)中のZ末端は式(I)中のメチレン基と結合し、式(II)中の炭素末端は、式(I)中のAと結合する。)で表される基が好ましい。

[0033] また、式(II)中、 $R^3$ で示される炭素数1～6のアルキル基としては、例えば、上記「置換基」と同様のアルキル基が挙げられるが、炭素数1～3のアルキル基が好ましく、メチル基がより好ましい。

[0034] すなわち、Xとしては、ヒトdUTPase阻害作用の点で、エチレン基、トリメ

チレン基、下記式 (IV) ~ (VII)

[0035] [化3]



[0036] (式 (IV) 中の酸素末端は式 (I) 中のメチレン基と結合し、式 (IV) 中のメチレン末端は、式 (I) 中の A と結合し、式 (VII) 中のメチレン末端は式 (I) 中のメチレン基と結合し、式 (VII) 中のジメチルメチレン末端は、式 (I) 中の A と結合する。)

[0037] で表される基及び一般式 (II) で表される基から選ばれるいずれかの基が好ましい。このうち、エチレン基、トリメチレン基又は式 (IV) で表される基が特に好ましい。

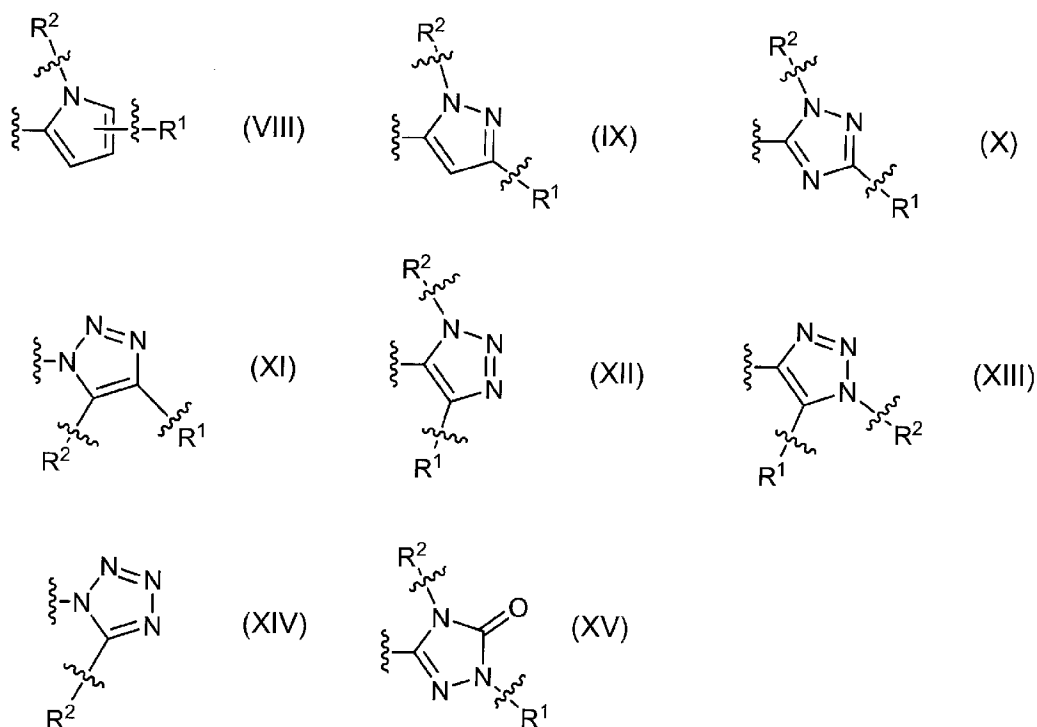
Y がフッ素原子の場合には、トリメチレン基又は式 (IV) で表される基が特に好ましい。

[0038] 一般式 (I) 中、A で表される「置換基を有していてもよい含窒素不飽和複素環基」の「含窒素不飽和複素環基」としては、環構造中に少なくとも 1 つの窒素原子を含む不飽和複素環基をいい、例えば、イミダゾリル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ピラゾリニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピラジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾール基、ベンゾチアゾリル基、プリニル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、キノキサリル基等が挙げられる。このうち、3~6 員環の含窒素不飽和複素環基が好ましく、5 員環の含窒素不飽和複素環基がより好ましく、ピロリル基、ピラゾリニル基、トリアゾリル基又はテトラゾリル基がさらに好

ましい。

[0039] また、Aにおいて、上記ピロリル基、ピラゾリニル基、トリアゾリル基又はテトラゾリル基のうち、ヒトdUTPase阻害作用の点で、下記式(VIII)～(XV)

[0040] [化4]



[0041] から選ばれるいずれかの含窒素不飽和複素環基が好ましく、式(X)～(XII)又は式(XV)から選ばれるいずれかの含窒素不飽和複素環基が特に好ましい。

Yがフッ素原子の場合には、式(XII)で表される含窒素不飽和複素環基が特に好ましい。

[0042] R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>で表される「置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルキル基」において「炭素数1～6のアルキル基」としては、直鎖状又は分枝状の炭素数1～6のアルキル基が好ましく、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基等が挙げられ、炭素数1～3のアルキル基が好ましく、メチル基、エチル基がより好ましく、メチル基がさらに好ましい。

[0043] R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>において、炭素数1～6のアルキル基が有していてもよい「置換

基」としては、ハロゲン原子、ヒドロキシル基及び炭素数 1～6 のアルコキシ基が好ましく、フッ素原子、ヒドロキシル基、メトキシ基及びエトキシ基がより好ましい。

[0044] すなわち、 $R^1$ 及び $R^2$ で表される「置換基を有していてもよい炭素数 1～6 のアルキル基」としては、メチル基、モノフルオロメチル基、ジフルオロエチル基、メトキシメチル基、エトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基が好ましい。

[0045]  $R^1$ 及び $R^2$ で表される「置換基を有していてもよい炭素数 2～6 のアルケニル基」において「炭素数 2～6 のアルケニル基」としては、例えば、上記「置換基」と同様のアルケニル基が挙げられるが、ビニル基が好ましく、無置換が好ましい。

$R^1$ 及び $R^2$ で表される「置換基を有していてもよい炭素数 2～6 のアルキニル基」において「炭素数 2～6 のアルキニル基」としては、例えば、上記「置換基」と同様のアルキニル基が挙げられるが、エチニル基が好ましく、無置換が好ましい。

[0046]  $R^1$ 及び $R^2$ で表される「モノアルキルアミノカルボニル基」としては、例えば、上記「置換基」と同様のモノアルキルアミノ基を有するカルボニル基が挙げられる。

[0047]  $R^1$ 及び $R^2$ で表される「ジアルキルアミノカルボニル基」としては、例えば、上記「置換基」と同様のジアルキルアミノ基を有するカルボニル基が挙げられるが、ジメチルアミノカルボニル基が好ましい。

[0048]  $R^1$ 及び $R^2$ で表される「アリール基」としては、炭素数 6～14 のアリール基、例えばフェニル基、ナフチル基等が挙げられる。

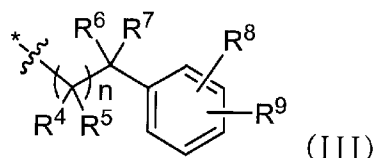
$R^1$ 及び $R^2$ で表される「不飽和複素環基」としては、例えば、上記「置換基」と同様の不飽和複素環基が挙げられるが、チアゾリル基が好ましい。

[0049]  $R^1$ 及び $R^2$ で表される「置換基を有していてもよいアラルキル基」としては、例えば、炭素数 7～24 のアラルキル基、例えば、 $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-6}$ アルキル基が挙げられ、より好ましくは、フェニル- $C_{1-6}$ アルキル基が

挙げられる。具体的には、置換基を有していてもよいベンジル基、置換基を有していてもよいフェニルエチル基が好ましい。

[0050] また、 $R^1$ 及び $R^2$ において、「置換基を有していてもよいベンジル基」としては、下記一般式 (III)

[0051] [化5]



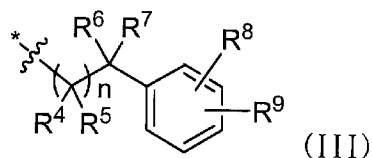
[0052] (式 (III) 中、 $n = 0$  を示し、 $R^6$ 及び $R^7$ は、同一又は相異なって、水素原子又はフェニル基を示し、 $R^8$ 及び $R^9$ は、同一又は相異なって、水素原子又は置換基を有していてもよい炭素数 1～6 のアルコキシ基を示す。) で表されるベンジル基が好ましい。

[0053] また、 $R^8$ 及び $R^9$ で表される「置換基を有していてもよい炭素数 1～6 のアルコキシ基」の「炭素数 1～6 のアルコキシ基」としては、上記「置換基」と同様のアルコキシ基が挙げられるが、メトキシ基が好ましい。

また、 $R^8$ 及び $R^9$ で表される「置換基を有していてもよい炭素数 1～6 のアルコキシ基」の「置換基」としては、シクロアルキル基が好ましく、シクロプロピル基がより好ましい。

[0054] また、 $R^1$ 及び $R^2$ において、上記「置換基を有していてもよいフェニルエチル基」としては、下記一般式 (III)

[0055] [化6]



[0056] (式 (III) 中、 $n = 1$  を示し、 $R^4$ 及び $R^5$ は、同一又は相異なって、水素原子又は炭素数 1～6 のアルキル基を示し、 $R^6$ 及び $R^7$ は、同一又は相異なって、水素原子、ヒドロキシル基、炭素数 1～6 のアルキル基又は置換基を有し

ていてもよいフェニル基を示し、 $R^8$ 及び $R^9$ は、同一又は相異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルコキシ基、炭素原子間に酸素原子を有していてもよい炭素数3～7のシクロアルコキシ基、置換基を有していてもよいフェニル基、又は置換基を有していてもよいチエニル基を示す。)で表されるフェニルエチル基が好ましい。

[0057] また、 $R^4$ 及び $R^5$ で表される「炭素数1～6のアルキル基」としては、例えば、上記「置換基」と同様のアルキル基が挙げられるが、メチル基が好ましい。

$R^6$ 及び $R^7$ で表される「炭素数1～6のアルキル基」としては、例えば、上記と同様のアルキル基が挙げられるが、メチル基、エチル基、イソプロピル基が好ましく、エチル基がより好ましい。

$R^6$ 及び $R^7$ で表される「置換基を有していてもよいフェニル基」の置換基としては、ハロゲン原子、炭素数1～6のアルコキシ基が好ましく、フッ素原子、塩素原子、メトキシ基がより好ましい。

[0058]  $R^8$ 及び $R^9$ で表される「ハロゲン原子」としては、例えば、上記「置換基」と同様のハロゲン原子が挙げられるが、塩素原子及びフッ素原子がより好ましい。

[0059]  $R^8$ 及び $R^9$ で表される「置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルコキシ基」の「炭素数1～6のアルコキシ基」としては、例えば、上記「置換基」と同様のアルコキシ基が挙げられるが、炭素数1～6の直鎖状又は分枝状のアルコキシ基が好ましく、メトキシ基、エトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基がより好ましい。

$R^8$ 及び $R^9$ で表される「置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルコキシ基」の「置換基」としては、例えば、上記「置換基」と同様の置換基が挙げられるが、ハロゲン原子、炭素数3～7のシクロアルキル基が好ましく、フッ素原子、シクロプロピル基、1-メチルシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロアルキリデニル基がより好ましい。

また、上記シクロアルキリデニル基としては、炭素数3～6のシクロアル

キリデン構造が好ましく、具体的には、シクロプロピリデン、シクロブチリデン、シクロペンチリデン、シクロヘキシリデンが挙げられ、ヒトdUTPase阻害作用の点で、シクロプロピリデンが好ましい。

[0060]  $R^8$ 及び $R^9$ で表される「炭素原子間に酸素原子を有していてもよい炭素数3～7のシクロアルコキシ基」としては、例えば、上記「置換基」のシクロアルコキシ基及び飽和複素環オキシ基と同様の基が挙げられるが、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、テトラヒドロフリルオキシ基及びテトラヒドロピリルオキシ基が好ましい。

$R^8$ 及び $R^9$ で表される「置換基を有していてもよいフェニル基」の置換基としては、上記「置換基」同様のハロゲン原子が挙げられるが、フッ素原子及び塩素原子がより好ましい。

$R^8$ 及び $R^9$ で表される「置換基を有していてもよいチエニル基」の置換基としては、上記「置換基」同様の置換基が挙げられる。

[0061] また、 $R^4$ 及び $R^5$ としては、ヒトdUTPase阻害作用の点で、水素原子及びメチル基が好ましく、水素原子が特に好ましい。

$R^6$ としては、ヒトdUTPase阻害作用の点で、水素原子又はヒドロキシル基が好ましく、 $R^7$ としては、ヒトdUTPase阻害作用の点で、水素原子、炭素数1～6のアルキル基又は置換基としてフッ素原子、塩素原子、炭素数1～6のアルコキシ基を有していてもよいフェニル基が特に好ましい。

$R^8$ 及び $R^9$ としては、ヒトdUTPase阻害作用の点で、水素原子、フッ素原子、塩素原子、置換基としてハロゲン原子、炭素数3～7のシクロアルキル基若しくはシクロアルキリデニル基を有していてもよい炭素数1～6の直鎖状又は分枝状のアルコキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、テトラヒドロフリルオキシ基、テトラヒドロピリルオキシ基、置換基としてハロゲン原子を有していてもよいフェニル基、又はチエニル基が好ましい。

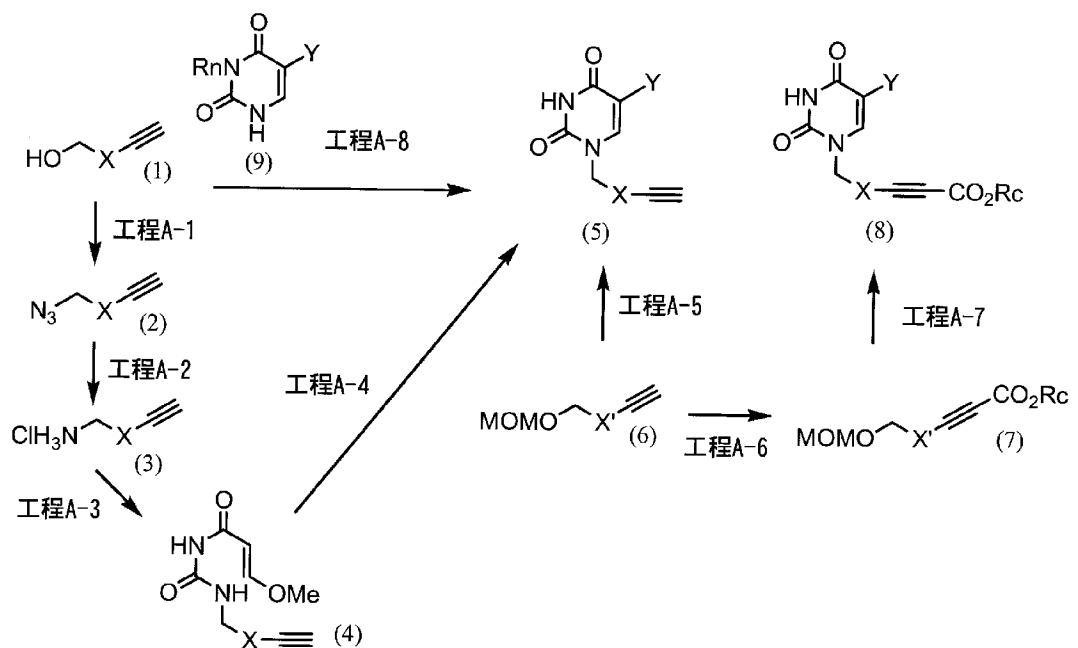
[0062] また、式(I)において、 $R^1$ 及び $R^2$ の好適な組合せとしては、 $R^1$ が、水素原子、シアノ基、メチル基、モノフルオロメチル基、ジフルオロエチル基

、ビニル基、エチニル基、メトキシ基、ジメチルエーテル基、ジメチルアミノカルボニル基又はフェニル基を示し、 $R^2$ が、水素原子、フェニル基、上記一般式(III)で表されるベンジル基( $n=0$ )、上記一般式(III)で表されるフェニルエチル基( $n=1$ )、又はチアゾリル基が挙げられる。このうち、ヒトdUTPase阻害作用の点で、 $R^1$ が、水素原子を示し、 $R^2$ が、上記一般式(III)で表されるフェニルエチル基( $n=1$ )を示すのが特に好ましい。

[0063] 本発明のウラシルN-1位化合物は、下記反応工程式に従い製造することが出来る。

[工程A]

[0064] [化7]



[0065] [式中、X、A、Yは上記と同義であり、Rcはカルボキシル基の保護基を示し、Rnはアミノ基の保護基を示し、MOMはメトキシメチル基を示す。なお工程A-5、A-7においては、 $X=-O-CH_2-X'$ を示す。]

[0066] [工程A-1]

本工程では、容易に入手可能又は公知の方法により入手可能な一般式(1)で表される化合物のヒドロキシル基を、通常公知の方法によりメタンスルホニル化した後、アジド化試薬と反応させることにより、一般式(2)で表される化

合物を製造できる。

アジド化に用いる反応溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に制限はないが、N,N-ジメチルホルムアミド（以下DMF）、テトラヒドロフラン（以下THF）、ジオキサン、アセトニトリル、トルエン、ジクロロメタン等が例示され、好ましくはDMFである。用いるアジド化試薬としては、アジ化ナトリウム、アジ化リチウム等が例示され、好ましくはアジ化ナトリウムである。その当量数は0.8~10当量であり、好ましくは1.0~6.0当量である。反応温度は10~120℃であり、好ましくは50~100℃である。反応時間は1.0~24時間であり、好ましくは3.0~12時間である。

[0067] [工程A-2]

本工程では、一般式(2)で表される化合物を、水存在下、トリフェニルホスフィンと反応させた後、塩酸で処理することにより、一般式(3)で表される化合物を製造できる。

用いる反応溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に制限はないが、DMF、THF、ジオキサン、アセトニトリル等が例示され、好ましくはTHFである。用いるトリフェニルホスフィンの当量数は1.0~5.0当量であり、好ましくは1.1~2.0当量である。反応温度は0~120℃であり、好ましくは10~60℃である。反応時間は0.5~24時間であり、好ましくは1.0~3.0時間である。

[0068] [工程A-3]

本工程では、一般式(3)で表される化合物を、J. Heterocyclic Chem., 36, 293-295(1999)記載の方法により得られる3-メトキシ-2-プロペノイルイソシアネートと塩基存在下反応させることにより、一般式(4)で表される化合物を製造できる。

用いる反応溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に制限はないが、DMF、THF、ジオキサン、アセトニトリル、トルエン、ジクロロメタン等が例示され、好ましくはDMFである。3-メトキシ-2-プロペノイルイソシアネートの当量数は0.8~2.0当量であり、好ましくは0.9~1.3当量である。

。用いる塩基としては、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、ルチジン、コリジン等の有機アミン類が例示され、好ましくはトリエチルアミンである。その当量数は1.0~10当量であり、好ましくは1.1~3.0当量である。反応温度は-78~50℃であり、好ましくは-40~30℃である。反応時間は1.0~24時間であり、好ましくは2.0~3.0時間である。

[0069] [工程A-4]

本工程では、一般式(4)で表される化合物を、通常公知の酸と反応させることにより、一般式(5)で表される化合物を製造することができる。

用いる反応溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に制限はないが、酢酸エチル、ジオキサン、水、メタノール、エタノール等が例示され、好ましくはジオキサンである。用いる酸としては塩化水素、塩酸、硫酸等の無機酸又はメタンスルホン酸等の有機酸が例示され、好ましくは塩化水素である。その当量数は0.5~1000当量であり、好ましくは1.0~100当量である。反応温度は0~100℃であり、好ましくは10~30℃である。反応時間は0.1~5.0時間であり、好ましくは0.5~1.0時間である。

[0070] [工程A-5]

本工程では、通常公知の方法により得られる一般式(6)で表される化合物を、ルイス酸で活性化した後、ヨウ素存在下、2, 4-ビス(トリメチルシリルオキシ)ピリミジン又は5-フルオロ-2, 4-ビス(トリメチルシリルオキシ)ピリミジンと反応させることにより、一般式(5)で表される化合物を製造できる（本工程においては、 $X=-O-(CH_2)_n-X'$ を示す）。2, 4-ビス(トリメチルシリルオキシ)ピリミジンは、Nucleosides & Nucleotides, 4, 565-585(1985)記載の方法により製造することができ、5-フルオロ-2, 4-ビス(トリメチルシリルオキシ)ピリミジンは容易に入手可能である。

用いる反応溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に制限はないが、アセトン、THF、ジエチルエーテル、ジオキサン、1,2-ジクロロメタン、ジクロロエタン等が例示され、好ましくは1,2-ジクロロエタンである。

。2, 4-ビス(トリメチルシリルオキシ)ピリミジン又は5-フルオロ-2, 4-ビス(トリメチルシリルオキシ)ピリミジンの当量数は1.0~3.0当量であり、好ましくは1.5~2.0当量である。用いるルイス酸としては三塩化ホウ素（以下 $\text{BCl}_3$ ）、三臭化ホウ素、ヨウ化トリメチルシリル等が例示されるが、好ましくは $\text{BCl}_3$ である。その当量数は0.1~2.0当量であり、好ましくは0.2~0.4当量である。ヨウ素の当量数は0.001~0.5当量であり、好ましくは0.1~0.2当量である。反応温度は50~120℃であり、好ましくは60~100℃である。反応時間は0.5~24時間であり、好ましくは1.0~10時間である。

[0071] [工程A-6]

本工程では、通常公知の方法により得られる一般式(6)で表される化合物を、塩基で活性化し、容易に入手可能なクロロギ酸エステルと反応させることにより、一般式(7)で表される化合物を製造できる。

用いる反応溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に制限はないが、DMF、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル等が例示され、好ましくはTHFである。用いる塩基は金属水素化物、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム等が例示され、好ましくは*n*-ブチルリチウムである。その当量数は0.8~2.0当量であり、好ましくは1.0~1.5当量である。クロロギ酸エステルの当量数は0.8~2.0当量であり、好ましくは1.0~1.2当量である。反応温度は-100~100℃であり、好ましくは-78~0℃である。反応時間は0.5~24時間であり、好ましくは1.0~5.0時間である。

[0072] [工程A-7]

本工程では、一般式(7)で表される化合物を、工程A-5と同様の方法により反応させることにより、一般式(8)で表される化合物を製造できる（本工程においては、 $\text{X}=\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{X}'$ を示す）。

[0073] [工程A-8]

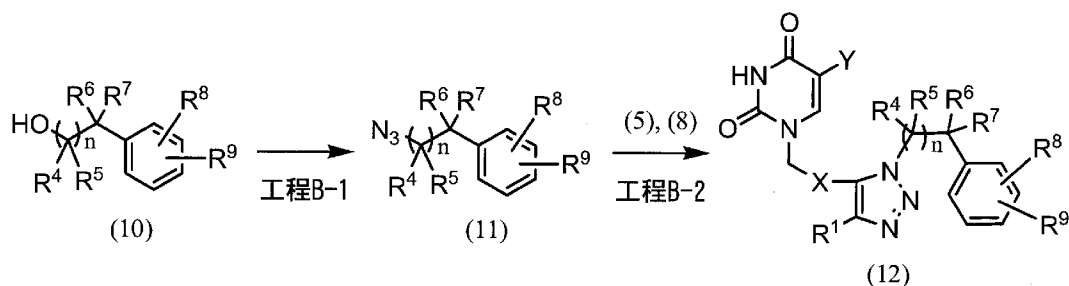
本工程では、容易に入手可能又は公知の方法により入手可能な一般式(1)で表される化合物と一般式(9)で表される化合物、例えばJ. Med. Chem., 50, 6032-6038 (2007) 記載の方法に準じて得られる $\text{N}^3$ -ベンゾイルウラシルを、トリ

フェニルホスフィン存在下、光延反応させた後、アミノ基の保護基を通常公知の方法で除去することにより、一般式(5)で表される化合物を製造できる。

光延反応に用いる試薬としてはアゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボン酸ジエチル等が例示され、好ましくはアゾジカルボン酸ジイソプロピルである。その当量数は1.0~3.0当量であり、好ましくは1.5~2.0当量である。トリフェニルホスフィンの当量数は1.0~3.0当量であり、好ましくは1.5~2.0当量である。一般式(1)で表される化合物の当量数は1.0~3.0当量であり、好ましくは1.5~2.0当量である。用いる反応溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に制限はないが、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、アセトン、トルエン等が例示され、好ましくはTHFである。反応温度は0~100℃であり、好ましくは10~30℃である。反応時間は0.1~24時間であり、好ましくは0.2~3.0時間である。

[0074] [工程B]

[0075] [化8]



[0076] [式中、R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>~R<sup>9</sup>、n、X及びYは上記と同義である。]

[0077] [工程B-1]

本工程では、公知の方法により得られる一般式(10)で表される化合物を、工程A-1と同様の方法、Tetrahedron Lett., 48, 7109-7172(2007)記載の方法、或いはジフェニルホスホリルアジド/DBUで反応させることにより、一般式(11)で表されるアジド化合物を製造出来る。R<sup>8</sup>がハロゲン原子、R<sup>9</sup>が置換基を有していてもよい炭素数1~6のアルコキシ基である場合には、例えば容易に入手可能な4-フルオロ-3-ヒドロキシ安息香酸を出発原料として、Grignard反応等用いることにより、一般式(10)で表される化合物を入手できる。

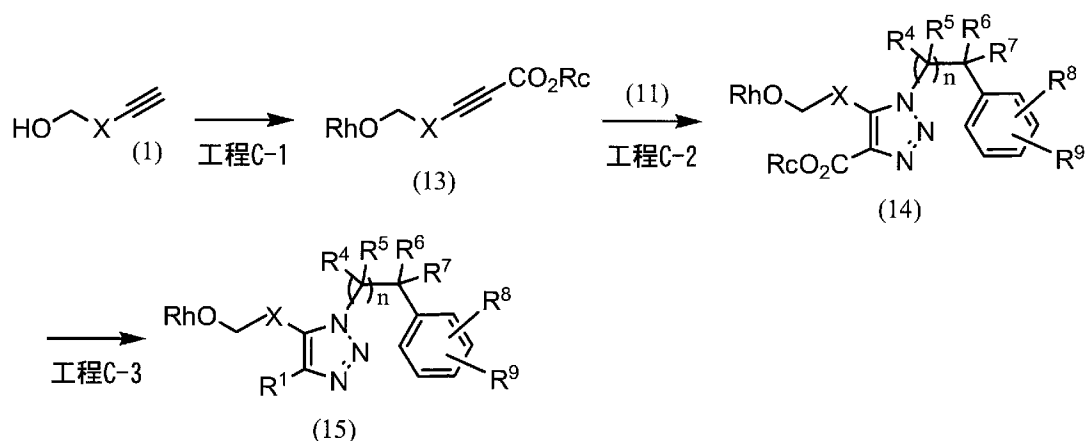
## [0078] [工程B-2]

本工程では、一般式(11)で表される化合物と工程Aで製造されたアルキン化合物(5)又は(8)を、ルテニウム触媒存在下に反応させて環化した後、保護されたカルボキシル基(R<sup>1</sup>)を必要に応じて変換することにより、一般式(12)で表される本発明化合物を製造できる。

環化反応に用いる反応溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に制限はないが、トルエン、ジクロロメタン、アセトニトリル、THF、ジオキサン等が例示され、好ましくはジオキサンである。用いるルテニウム触媒としては、クロロ(ペンタメチルシクロペンタジエニル)(シクロオクタジエン)ルテニウム(II)、ペンタメチルシクロペンタジエニルビス(トリフェニルホスフィン)ルテニウム(II)クロリド等、種々の有機ルテニウム触媒が例示されるが、好ましくはクロロ(ペンタメチルシクロペンタジエニル)(シクロオクタジエン)ルテニウム(II)である。その当量数は0.001~0.5当量であり、好ましくは0.01~0.3当量である。反応温度は0~100℃であり、好ましくは20~90℃である。反応時間は0.5~24時間であり、好ましくは1.0~5.0時間である。

## [0079] [工程C]

## [0080] [化9]



[0081] [式中、R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>~R<sup>9</sup>、X、Rc、及びnは上記と同義であり、Rhはヒドロキシル基の保護基を示す。]

## [0082] [工程C-1]

本工程では、容易に入手可能又は公知の方法により入手可能な一般式(1)で表される化合物、例えば5-ヘキシン-1-オールの水酸基を、通常公知の方法により保護した後、工程A-6と同様に反応させることにより、一般式(13)で表される化合物を製造できる。

[0083] [工程C-2]

本工程では、一般式(13)で表される化合物と一般式(11)で表される化合物を、工程B-2と同様の方法で環化反応させることにより、一般式(14)で表される化合物を製造できる。

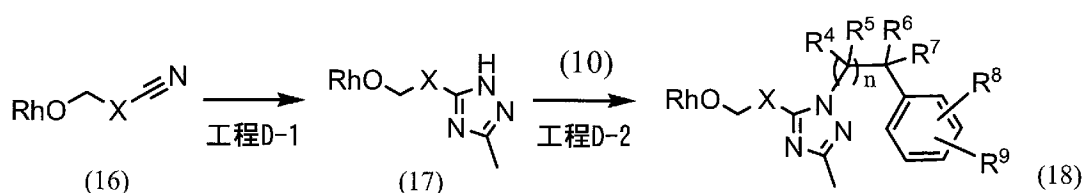
[0084] [工程C-3]

本工程では、一般式(14)で表される化合物の保護されたカルボキシル基を変換することにより、一般式(15)で表される化合物を製造することができる。

例えば、保護されたカルボキシル基を通常公知の方法で還元して水酸基を有する化合物を得た後、アルキル化反応やハロゲン置換反応を行うことができる。また、水酸基を酸化してアルデヒド体を得た後、塩基性条件下、メチルトリフェニルホスホニウムブロミドと反応させることによりビニル体を製造することができ、またアルデヒド体にEur. J. Org. Chem., 5, 821-832 (2003)に記載の方法で得られるジメチル 1-ジアゾ-2-オキソプロピルホスホネートを塩基存在下反応させることにより、エチニル体を製造することもできる。また、カルボキシル基を脱保護し、種々のアミンと通常公知の方法で縮合させることでアミド体を製造することもできる。

[0085] [工程D]

[0086] [化10]



[0087] [式中、R<sup>4</sup>~R<sup>9</sup>、X、Rh、及びnは上記と同義である。]

## [0088] [工程D-1]

本工程では、例えばSynLett, (20), 3160-3162 (2005)に記載の方法により得られる一般式(16)で表される化合物を、塩基存在下、アセトヒドラジドと反応させることにより、一般式(17)で表される化合物を製造できる。

用いる反応溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に制限はないが、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、トルエン、ジクロロメタン、アセトニトリル、DMF、エタノール、メタノール、n-ブタノール等が例示され、好ましくはn-ブタノールである。用いる塩基としては炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等が例示され、好ましくは炭酸カリウムである。その当量数は0.1~3.0当量であり、好ましくは0.12~2.0当量である。アセトヒドラジドの当量数は0.1~20当量であり、好ましくは0.2~10当量である。反応温度は-78~200℃であり、好ましくは120~160℃である。反応時間は0.5~48時間であり、好ましくは1.0~5.0時間である。

## [0089] [工程D-2]

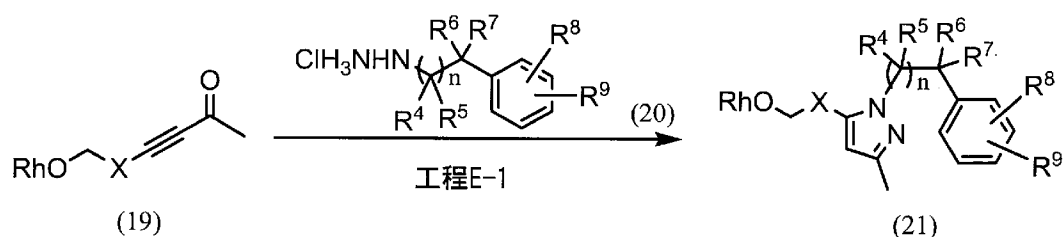
本工程では、一般式(17)で表される化合物を塩基で活性化した後、一般式(10)で表される化合物のヒドロキシル基をメタンスルホニル化した化合物と反応させることにより、一般式(18)で表される化合物を製造できる。

用いる反応溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に制限はないが、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、トルエン、ジクロロメタン、アセトニトリル、DMF等が例示され、好ましくはDMFである。用いる塩基としては金属水素化物、n-ブチルリチウム、ビス(トリメチルシリル)アミドナトリウム塩（以下NaHMDS）等が例示され、好ましくは水素化ナトリウムである。その当量数は0.8~3.0当量であり、好ましくは1.0~1.2当量である。一般式(10)のメシル体化合物の当量数は0.5~2.0当量であり、好ましくは0.7~1.2当量である。反応温度は-78~100℃であり、好ましくは0~60℃である。反応時間は0.5~48時間であり、好ましくは1.0~10時間である。

## [0090] [工程E]

## [0091]

[化11]

[0092] [式中、 $\text{R}^4 \sim \text{R}^9$ 、 $\text{X}$ 、 $\text{Rh}$ 、及び $n$ は上記と同義である。]

[0093] [工程E-1]

本工程では、一般式(19)で表される化合物に、一般式(10)で表される化合物から製造可能な一般式(20)で表される化合物を酸存在下に反応させることにより、一般式(21)で表される化合物を製造できる。

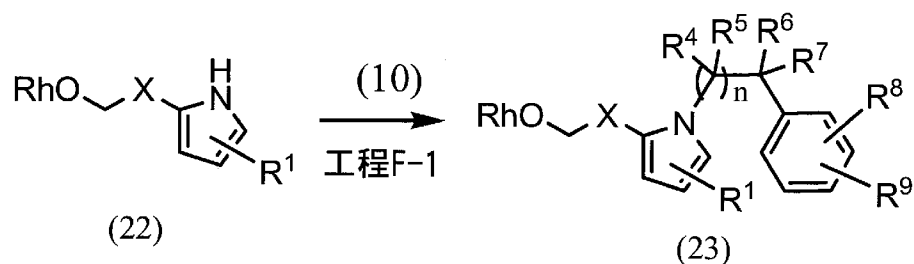
一般式(19)で表される化合物は、例えばTetrahedron, 61(5), 1127-1140(2005)記載の方法で得られるエチニル化合物を、アセチル化剤と反応させることにより製造できる。

また、この工程では一般式(20)で表される化合物を塩基によって活性化する必要がある。用いる塩基としてはトリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、ピリジン、ルチジン、コリジン、イミダゾール等の有機アミン類が例示され、好ましくはトリエチルアミンである。その当量数は0.8~5.0当量であり、好ましくは1.0~1.2当量である。

本工程で用いる反応溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に制限はないが、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、トルエン、ジクロロメタン、エタノール、メタノール、DMF等が例示され、好ましくはエタノールである。用いる酸としては酢酸、硫酸、メタンスルホン酸、塩酸等が例示されるが、好ましくは酢酸である。その当量数は1.0~10当量であり、好ましくは2.0~5.0当量である。反応温度は-90~200℃であり、好ましくは10~100℃である。反応時間は0.1~48時間であり、好ましくは0.5~9.0時間である。

[0094] [工程F]

[0095] [化12]

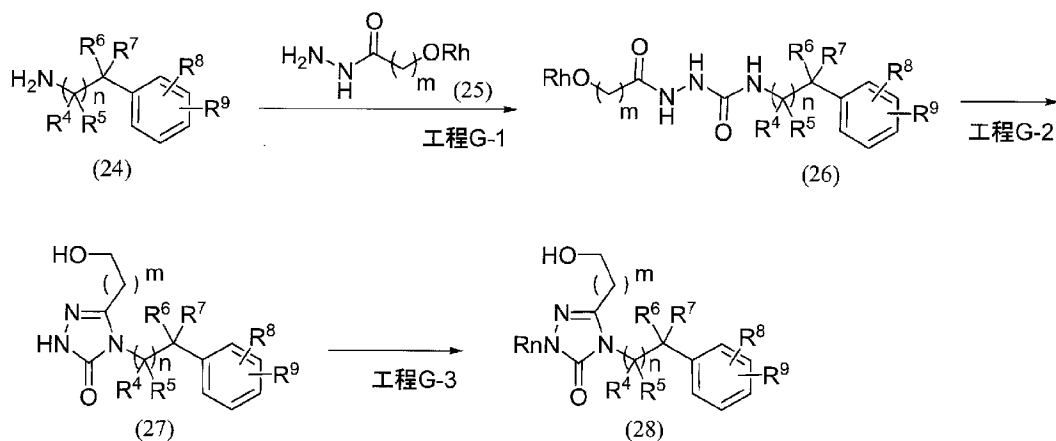
[0096] [式中、R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>~R<sup>9</sup>、X、Rh、及びnは上記と同義である。]

[0097] [工程F-1]

本工程では、例えばTetrahedron, 60, 1197-1204(2004) 記載の方法に準じて得られるヒドロキシル化合物を通常公知の方法により保護して得られる一般式(22)で表される化合物を塩基で活性化した後、一般式(10)で表される化合物のヒドロキシル基をメタンシルホニル化して得られる化合物と、工程D-2と同様の方法で反応させることにより、一般式(23)で表される化合物を製造できる。

[0098] [工程G]

[0099] [化13]



[0100] [式中、R<sup>4</sup>~R<sup>9</sup>、X、Rh、及びnは上記と同義であり、Rnはアミノ基の保護基を示し、mは1~6の整数を示す。]

[0101] [工程G-1]

本工程では、一般式(10)で表される化合物から製造可能な一般式(24)で表

される化合物にトリホスゲンを塩基存在下反応させた後、容易に入手可能なヒドラジド化合物を通常公知の方法により保護して得られる一般式(25)で表される化合物を塩基存在下反応させることにより、一般式(26)で表される化合物を製造できる。

トリホスゲンとの反応で用いる塩基としては、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、ルチジン、コリジン、イミダゾール等の有機アミン類が例示され、好ましくはトリエチルアミンである。その当量数は0.5~10当量であり、好ましくは0.8~5.0当量である。

トリホスゲンとの反応で用いる反応溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に制限はないが、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、トルエン、ジクロロメタン、DMF等が例示され、好ましくはトルエンである。反応温度は-90~200℃であり、好ましくは-78~10℃である。反応時間は0.1~48時間であり、好ましくは0.2~5.0時間である。

一般式(25)で表される化合物との反応で用いる塩基としては、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、ルチジン、コリジン、イミダゾール等の有機アミン類が例示され、好ましくはトリエチルアミンである。その当量数は0.2~10当量であり、好ましくは0.5~5.0当量である。

一般式(25)で表される化合物との反応で用いる反応溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に制限はないが、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、トルエン、ジクロロメタン、DMF、アセトニトリル等が例示され、好ましくはトルエンとアセトニトリルの混合溶媒である。反応温度は-90~200℃であり、好ましくは0~70℃である。反応時間は0.1~48時間であり、好ましくは0.2~10時間である。

[0102] [工程G-2]

本工程では、一般式(26)で表される化合物を塩基性条件下反応させることにより、一般式(27)で表される化合物を製造できる。

用いる塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が例示され、好ましくは水酸化ナトリウムである。その当量数は0.2~100当量であり、好ましくは1.0~50当量である。

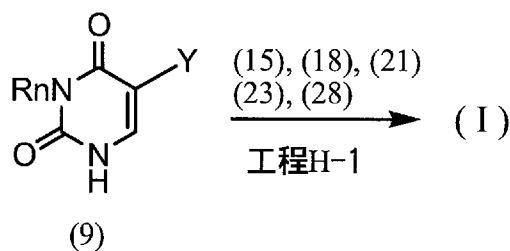
用いる反応溶媒としては、水、メタノール、エタノール、n-プロパノール、n-ブタノール、THF、ジオキサン等が例示され、好ましくは水とジオキサンの混合溶媒である。反応温度は0~200℃であり、好ましくは20~120℃である。反応時間は0.1~48時間であり、好ましくは0.2~10時間である。

[0103] [工程G-3]

本工程では、一般式(27)で表される化合物のヒドロキシル基及びオキソトリアゾリル基を通常公知の方法により保護した後、ヒドロキシル基の保護基を選択的に除去することにより、一般式(28)で表される化合物を製造できる。

[0104] [工程H]

[0105] [化14]



[0106] [式中、Y、及びRnは上記と同義である。]

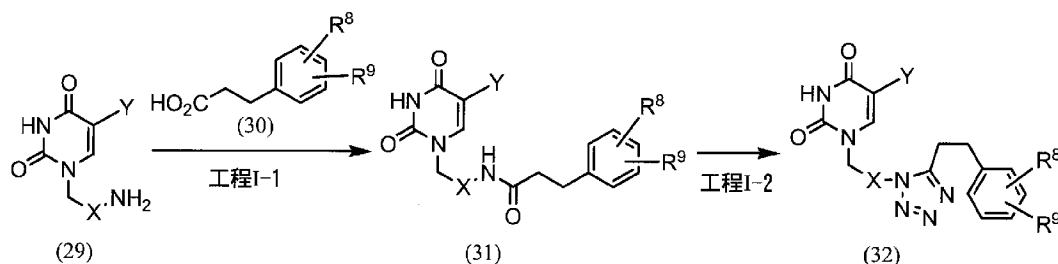
[0107] [工程H-1]

本工程では、一般式(9)で表される化合物、例えばJ. Med. Chem., 50, 603 2-6038 (2007))記載の方法に準じて得られるN<sup>3</sup>-ベンゾイルウラシルと一般式(15), (18), (21), (23)で表される化合物のRhを除去して得られる化合物又は一般式(28)で表される化合物を、工程A-8と同様の方法で反応させることにより、一般式(I)で表される本発明化合物を製造できる。

[0108] [工程I]

[0109]

[化15]

[0110] [式中、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、X、Yは上記と同義である。]

[0111] [工程I-1]

本工程では、公知の方法、例えばJ. Med. Chem., 49, 4183-4195 (2006)、  
 或いはJ. Heterocyclic Chem., 18, 947-951 (1981)記載の方法により得られ  
 る一般式(29)で表される化合物に、容易に入手可能又は公知の方法により入  
 手可能な一般式(30)で表される化合物を、通常公知の方法によりアミド化し  
 て一般式(31)で表される化合物を製造できる。

[0112] [工程I-2]

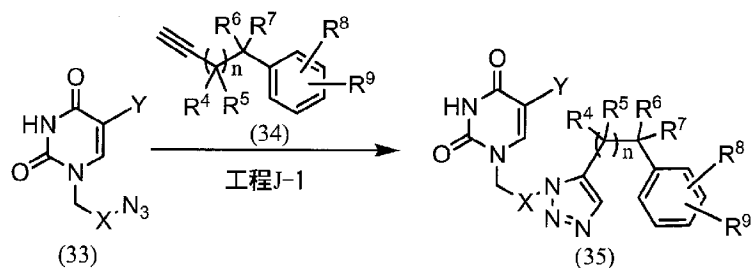
本工程では、一般式(31)で表される化合物のウラシル環のアミノ基を通常  
 公知の方法で保護した後、トリフェニルホスフィン及びアゾジカルボン酸ジ  
 アルキル存在下、アジド化試薬と反応させ、最後にアミノ基の保護基を通常  
 公知の方法で除去することにより、一般式(32)で表される本発明化合物を製  
 造できる。

アジド化試薬との反応に用いる反応溶媒としては、反応に影響を及ぼさな  
 いものであれば特に制限はないが、THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、DM  
 F、トルエン、ジクロロメタン等が例示され、好ましくはTHFである。用いる  
 アゾジカルボン酸エステルとしてはアゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカル  
 ボン酸ジイソプロピルが例示されるが好ましくはアゾジカルボン酸ジイソ  
 プロピルである。その当量数は0.9~5.0当量であり、好ましくは1.0~3.0当  
 量である。用いるアジド化試薬としてはアジド酸、アジ化ナトリウム、アジ化  
 カリウム、トリメチルシリルアジド等が例示され、好ましくはトリメチルシ  
 リルアジドである。その当量数は0.8~5.0当量であり、好ましくは1.0~4.0

当量である。トリフェニルホスフィンの当量数は0.8~5.0当量であり、好ましくは1.0~4.0当量である。反応温度は0~100℃であり、好ましくは10~60℃である。反応時間は0.5~48時間であり、好ましくは5.0~24時間である。

[0113] [工程J]

[0114] [化16]



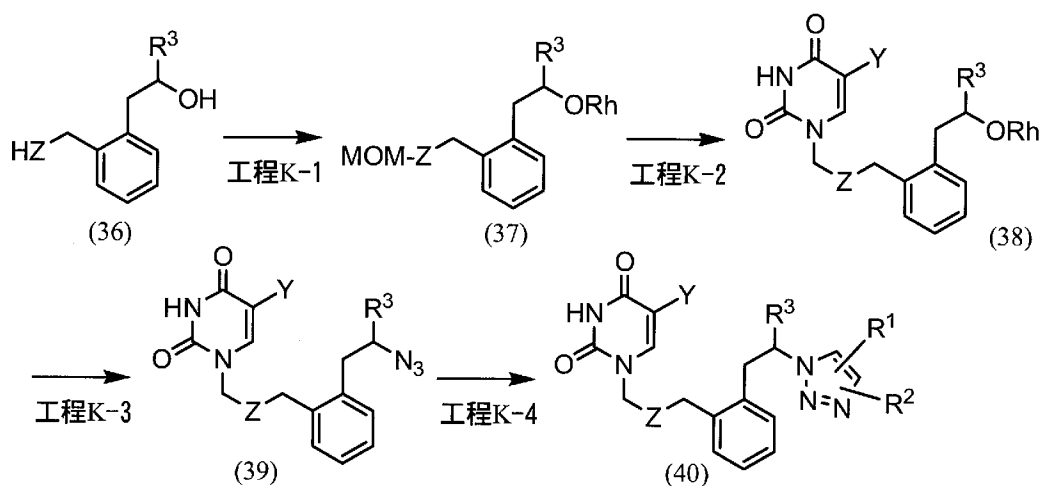
[0115] [式中、 $R^4 \sim R^9$ 、 $X$ 、 $Y$ 、及び $n$ は上記と同義である。]

[0116] [工程J-1]

本工程では、公知の方法、例えばTetrahedron, 36, 865-870 (1980)、或いはJ. Heterocyclic Chem., 18, 947-951 (1981)に記載の方法により入手可能な一般式(33)で表される化合物に、一般式(10)で表される化合物より製造可能な一般式(34)で表される化合物を、工程B-2と同様の方法で反応させることにより、一般式(35)で表される本発明化合物を製造できる。

[0117] [工程K]

[0118] [化17]



[0119] [式中、MOM、 $R^1 \sim R^3$ 、Y、Z、及びRhは上記と同義である。]

[0120] [工程K-1]

本工程では、公知の方法により入手可能な一般式(36)で表される化合物、例えばJ. Org. Chem., 52, 1027-1035(1987)記載の方法により得られる2-(2-(ヒドロキシメチル)フェニル)エタノールのフェネチル位ヒドロキシル基を、通常公知の保護基で保護した後、通常公知の方法でメトキシメチル(MOM)化することにより、一般式(37)で表される化合物を製造できる。

[0121] [工程K-2]

本工程では、一般式(37)で表される化合物を、工程A-5と同様の方法で反応させることにより、一般式(38)で表される化合物を製造できる。

[0122] [工程K-3]

本工程では、一般式(38)で表される化合物のフェネチル位ヒドロキシル基の保護基を通常公知の方法により除去した後、工程A-1と同様の方法で反応させることにより、一般式(39)で表される化合物を製造できる。

[0123] [工程K-4]

本工程では、一般式(39)で表される化合物に、容易に入手可能又は公知の方法、例えばJ. Org. Chem., 53, 2489-2496(1988)に記載の方法により入手可能なアセチレン化合物を反応させることにより、一般式(40)で表される本発明化合物を製造できる。

用いる反応溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に制限はないが、トルエン、THF、ジオキサン、DMF等が例示され、好ましくはトルエン又はDMFである。アセチレン化合物の当量数は、0.8~100当量であり、好ましくは1.0~50当量である。反応温度は0~200℃であり、好ましくは20~160℃である。反応時間は、0.1~120時間であり、好ましくは0.5~100時間である。

[0124] 以上、このように製造された本発明化合物及び合成中間体は、通常、公知の分離精製手段例えば、再結晶、晶出、蒸留、カラムクロマトグラフィー等により単離し、精製することができる。本発明化合物及び合成中間体は、通

常、公知の方法でその薬理学的に許容される塩の形成が可能であり、また、相互に変換可能である。

[0125] 後述の実施例に示すとおり、本発明のウラシル化合物又はその塩は、優れたヒトdUTPase阻害活性を有するため、抗腫瘍薬等に代表される医薬品として有用である。

[0126] 本発明のウラシル化合物又はその塩を医薬組成物に含有せしめる場合、必要に応じて薬学的担体と配合し、予防又は治療目的に応じて各種の投与形態を採用可能であり、該形態としては、例えば、経口剤、注射剤、坐剤、軟膏剤、貼付剤等が挙げられるが、経口剤が好ましい。これらの投与形態は、各々当業者に公知慣用の製剤方法により製造できる。

[0127] 薬学的担体は、製剤素材として慣用の各種有機或いは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等として配合される。また、必要に応じて防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、安定化剤等の製剤添加物を用いることもできる。

経口用固形製剤を調製する場合は、本発明化合物に賦形剤、必要に応じて、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味・矯臭剤等を加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等を製造することができる。

[0128] 賦形剤としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、微結晶セルロース、無水ケイ酸等が挙げられる。

結合剤としては、水、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、 $\alpha$ -デンプン液、ゼラチン液、D-マンニトール、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、エチルセルロース、シェラック、リン酸カルシウム、ポリビニルピロリドン等が挙げられる。

[0129] 崩壊剤としては、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン

酸モノグリセリド、乳糖等が挙げられる。

[0130] 滑沢剤としては、精製タルク、ステアリン酸塩ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ホウ砂、ポリエチレングリコール等が挙げられる。

着色剤としては、酸化チタン、酸化鉄等が挙げられる。

矯味・矯臭剤としては白糖、橙皮、クエン酸、酒石酸等が挙げられる。

[0131] 経口用液体製剤を調製する場合は、本発明化合物に矯味剤、緩衝剤、安定化剤、矯臭剤等を加えて常法により内服液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を製造することができる。この場合矯味・矯臭剤としては、前記に挙げられたものでよく、緩衝剤としては、クエン酸ナトリウム等が、安定剤としては、トラガント、アラビアゴム、ゼラチン等が挙げられる。必要により、腸溶性コーティング又は、効果の持続を目的として、経口製剤に公知の方法により、コーティングを施すこともできる。このようなコーティング剤にはヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、T w e e n 8 0 (登録商標)等が挙げられる。

[0132] 注射剤を調製する場合は、本発明化合物にpH調節剤、緩衝剤、安定化剤、等張化剤、局所麻酔剤等を添加し、常法により皮下、筋肉内及び静脈内用注射剤を製造することができる。この場合のpH調節剤及び緩衝剤としては、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、リン酸ナトリウム等が挙げられる。安定化剤としては、ピロ亜硫酸ナトリウム、EDTA、チオグリコール酸、チオ乳酸等が挙げられる。局所麻酔剤としては、塩酸プロカイン、塩酸リドカイン等が挙げられる。等張化剤としては、塩化ナトリウム、ブドウ糖、D-マンニトール、グリセリン等が挙げられる。

[0133] 坐剤を調製する場合は、本発明化合物に当業界において公知の製剤用担体、例えば、ポリエチレングリコール、ラノリン、カカオ脂、脂肪酸トリグリセリド等を、さらに必要に応じてT w e e n 8 0 (登録商標)のような界面活性剤等を加えた後、常法により製造することができる。

[0134] 軟膏剤を調製する場合は、本発明化合物に通常使用される基剤、安定剤、

湿潤剤、保存剤等が必要に応じて配合され、常法により混合、製剤化される。基剤としては、流動パラフィン、白色ワセリン、サラシミツロウ、オクチルドデシルアルコール、パラフィン等が挙げられる。保存剤としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル等が挙げられる。

[0135] 貼付剤を調製する場合は、通常の支持体に前記軟膏、クリーム、ゲル、ペースト等を常法により塗布すればよい。支持体としては、綿、スフ、化学繊維からなる織布、不織布や軟質塩化ビニル、ポリエチレン、ポリウレタン等のフィルム或いは発泡体シートが適当である。

[0136] 前記の各投与単位形態中に配合されるべき本発明化合物の量は、これを適用すべき患者の症状により、或いはその剤形等により一定ではないが、一般に投与単位形態あたり、経口剤では約0.05～1000mg、注射剤では約0.01～500mg、坐剤では約1～1000mg程度である。

また、前記投与形態を有する薬剤の1日あたりの投与量は、患者の症状、体重、年齢、性別等によって異なり一概には決定できないが、通常成人（体重50kg）1日あたり約0.05～5000mg程度であり、0.1～1000mgが好ましく、これを1日1回又は2～3回程度に分けて投与するのが好ましい。

[0137] 本発明化合物を含有する医薬組成物を投与することにより治療できる疾病としては、悪性腫瘍、マラリア、結核等が挙げられ、例えば悪性腫瘍の場合、頭頸部癌、食道癌、胃癌、結腸癌、直腸癌、肝臓癌、胆嚢・胆管癌、膵臓癌、肺癌、乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮体癌、腎癌、膀胱癌、前立腺癌、精巣腫瘍、骨・軟部肉腫、白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、皮膚癌、脳腫瘍等が挙げられる。また本発明化合物を抗腫瘍剤に併用することにより、抗腫瘍効果増強剤として用いることも出来る。併用することが出来る抗腫瘍剤としては特に制限はないが、例えば5-Fu等の代謝拮抗剤や、葉酸代謝拮抗剤のようにチミジレートシンテターゼ阻害作用を有する抗腫瘍剤が好ましい。さらに本発明化合物は、抗ピロリ菌薬、抗寄生虫薬、抗ウイルス薬

としても使用できる。

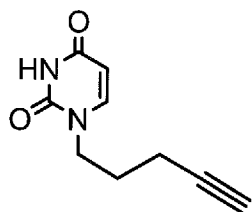
## 実施例

[0138] 以下に参考例、実施例、試験例及び製剤例を示し、本発明をさらに詳しく説明する。しかしながら、本発明はこれら実施例に制限されるものではない。

[0139] 参考例1

1-(ペント-4-イニル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの合成

[0140] [化18]



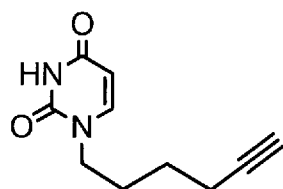
[0141] 容易に入手可能な4-ペンチン-1-オール(4.4mL)をジクロロメタン(130mL)に溶解し、0℃でトリエチルアミン(9.8mL)及び塩化メタンスルホニル(4.72mL)を加え室温で40分撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50mL)を加え分液した。有機層を水(50mL)、飽和食塩水(50mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(以下DMF, 200mL)に溶解し、アジ化ナトリウム(6.0g)を加え55℃で8時間撹拌した。反応液を放冷後、水(100mL)を加え酢酸エチル(100mL)で抽出した。有機層を水(100mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(25%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物をテトラヒドロフラン(以下THF, 24mL)、水(2.4mL)に溶解し、トリフェニルホスフィン(7.8g)を加え50℃で1時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、クロロホルム(50mL)を加え、希塩酸(1.0M, 50mL×2)で抽出した。水層を減圧濃縮し、残渣をトルエン(10mL×3)で共沸した。得られた残渣(1.09g)をDMF(20mL)に溶解し、トリエチルアミン(1.50mL)及びモレキュラーシーブス4A(以下MS4A, 1.0g)を加え、文献(J. Heterocyclic Chem., 36, 293(1

999)) 記載の方法で得られた3-メトキシ-2-プロペノイルイソシアネート (1.27g) のトルエン (10mL) 溶液を $-40^{\circ}\text{C}$ でゆっくり加え室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25%酢酸エチル/ヘキサン) で精製した。得られた化合物を塩化水素-ジオキサン溶液 (4.0M, 40mL) に懸濁し、 $100^{\circ}\text{C}$ で30分加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮し、残渣をトルエン (10mL $\times$ 5) で共沸することで標記化合物 (1.9g) を淡黄色固体として得た。

[0142] 参考例2

1-(ヘキサ-5-イニル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの合成

[0143] [化19]

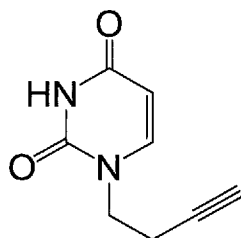


[0144] 容易に入手可能な5-ヘキシン-1-オール (4.66g) から、参考例1の方法に準じて合成することで、標記化合物 (3.5g) を淡黄色固体として得た。

[0145] 参考例3

1-(ブト-3-イニル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの合成

[0146] [化20]

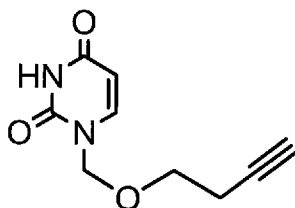


[0147] 容易に入手可能な3-ブチン-1-オール (3.0g) から、参考例1の方法に準じて合成することで、標記化合物 (1.7g) を白色固体として得た。

[0148] 参考例4

1-((ブト-3-イニルオキシ)メチル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの合成

[0149] [化21]



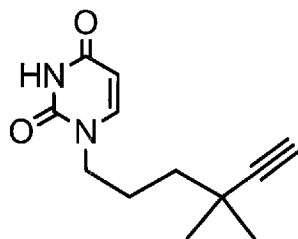
[0150] 容易に入手可能な3-ブチン-1-オール(1.0g)をジクロロメタン(40mL)に溶解し、N,N-ジイソプロピルアミン(5.21mL)及びクロロメチルメチルエーテル(1.75mL)を加え室温で2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液(30mL)を加え分液した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液(30mL×3)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(50%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物をジクロロメタン(20mL)に溶解し、三塩化ホウ素(以下BCl<sub>3</sub>)のジクロロメタン溶液(1.0M, 4.8mL)を氷冷下加え室温で1.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を1,2-ジクロロエタン(以下DCE, 20mL)に溶解し、文献(Nucleosides & Nucleotides, 4, 565-585(1985))記載の方法で得られた2,4-ビス(トリメチルシリルオキシ)ピリミジン(3.68g)及びヨウ素(370mg)を加え、93°Cで3時間加熱還流した。放冷後、水(10mL)、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液(1.0mL)を加え分液した。水層を10%メタノール/クロロホルム(100mL)で抽出した。合一した有機層を飽和食塩水(20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(3%メタノール/クロロホルム)で精製することで標記化合物(500mg)を白色固体として得た。

[0151] 参考例5

1-(4,4-ジメチルヘキス-5-イニル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの合成

[0152]

[化22]



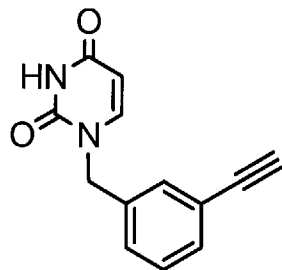
[0153] 容易に入手可能な3-メチル-1-ブチン(7.5mL)をジエチルエーテル(50mL)に溶解し、氷冷下n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.6M, 92mL)を滴下した。1, 2-ビス(ジメチルアミノ)エタン(11.65mL)を加え60°Cで16時間加熱還流した。−78°Cに冷却し、オキセタン(4.75mL)及び三フッ化ホウ素-ジエチルエーテルコンプレックス(以下BF<sub>3</sub>・Et<sub>2</sub>O, 9.3mL)を加え、−78°Cで6時間撹拌した。室温で希塩酸(1.0M, 50mL)を加え分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(33%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られたアルコール(690mgの内、100mg)をTHF(3.0mL)に溶解し、文献(J. Med. Chem., 49, 4183–4195(2006))記載の方法で得られたN<sup>3</sup>-ベンゾイルウラシル(225mg)、トリフェニルホスフィン(416mg)及びアゾジカルボン酸ジイソプロピルのトルエン溶液(1.9M, 837μL)を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1.5%メタノール/クロロホルム)で精製した。得られた化合物をメチルアミンのメタノール溶液(40%, 4.0mL)に溶解し、室温で30分撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2.5%メタノール/クロロホルム)で精製することで標記化合物(80mg)を白色固体として得た。

[0154] 参考例6

1-(3-エチニルベンジル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの合成

[0155]

[化23]



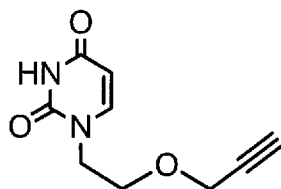
[0156] トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (78mg)、テトラブチルアンモニウムアセテート (1.93g) をDMF (12mL) に溶解し、容易に入手可能な3-ヨードベンジルアルコール (1.0g) を加え、室温で20分撹拌した。反応液にトリメチルシリルアセチレン (590  $\mu$ L) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液に水 (50mL) を加え、酢酸エチル (50mL) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20%酢酸エチル/ヘキサン) で精製した。得られた化合物をTHF (10mL) に溶解し、トリフェニルホスフィン (829mg)、四臭化炭素 (1.05g) を加え室温で1時間撹拌した。酢酸エチル (10mL)、ヘキサン (40mL) を加え、生じた白色固体を濾去し、20%酢酸エチル/ヘキサン (50mL) で洗浄し、合一した濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2%酢酸エチル/ヘキサン) で精製した。得られた化合物をDCE (5.0mL) に溶解し、文献 (Nucleosides & Nucleotides, 4, 565-585 (1985)) 記載の方法で得られた2,4-ビス(トリメチルシリルオキシ)ピリミジン (531mg) 及びヨウ素 (40mg) を加え、93°Cで3時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (10mL)、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (1.0mL) を加え分液した。水層を10%メタノール/クロロホルム (20mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (10mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2%メタノール/クロロホルム) で精製し、得られた化合物をTHF (3.0mL) に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド (以下TBAF) のTHF溶液 (1.0M, 3.0mL) を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2.5%メタノール/クロロホルム) で精製することで標記化合物 (403mg) を

泡状物質として得た。

[0157] 参考例7

1-(2-(プロパ-2-イニルオキシ)エチル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの合成

[0158] [化24]



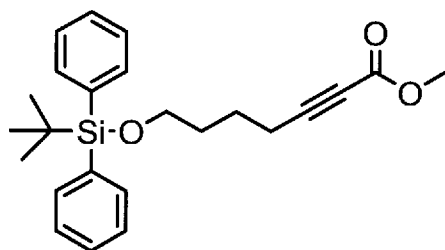
[0159] 容易に入手可能なエチレングリコール(2.0g)をTHF(100mL)に溶解し、イミダゾール(3.6g)及びtert-ブチルジメチルシリルクロリド(4.8g)を加え室温で3時間撹拌した。反応液に水(50mL)を加え、酢酸エチル(50mL)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物をTHF(80mL)に溶解し、水素化ナトリウム(55%、1.17g)を氷冷下に加え10分撹拌した。反応液にプロパルギルブロミド(1.02mL)を加え、室温で3時間撹拌した。反応液に水(50mL)、を加え、酢酸エチル(50mL)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物をTHF(30mL)に溶解し、TBAFのTHF溶液(1.0M、46mL)を加え室温で1時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(33%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物をジクロロメタン(20mL)に溶解した。トリエチルアミン(2.18mL)、塩化メタンスルホニル(975 $\mu$ L)を加え室温で30分撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)を加え分液した。有機層を水(10mL)、飽和食塩水(10mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をDMF(25mL)に溶解し、アジ化ナトリウム(1.7g)を加え50℃で3時間撹拌した。反応液に水(10mL)を加え、酢酸エチル(10mL)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し

た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物をTHF(30mL)に溶解し、水(3.0mL)及びトリフェニルホスフィン(2.26g)を加え、50℃で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣にクロロホルム(50mL)を加え、1N塩酸(50mL×2)で抽出した。水層を減圧濃縮し、トルエン(10mL×3)で共沸した。得られた残渣(550mgの内、500mg)をDMF(20mL)に溶解し、トリエチルアミン(564 $\mu$ L)、モルキュラーシーブス4 Å(1.0g)を加え、-40℃で文献(L. Santana et al., J. Heterocyclic Chem., 36, 293-295(1999))記載の方法で得られた3-メトキシ-2-プロペノイルイソシアネート(521mg)のトルエン(20mL)溶液を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%メタノール/クロロホルム)で精製した。得られた化合物を塩化水素-ジオキサン溶液(4.0M、4.0mL)に懸濁し、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2.5%メタノール/クロロホルム)で精製することで標記化合物(410mg)を淡黄色固体として得た。

[0160] 参考例8

メチル 7-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)ヘプト-2-イノエートの合成

[0161] [化25]



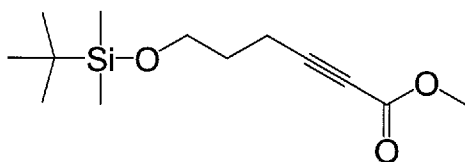
[0162] 容易に入手可能な5-ヘキシン-1-オール(1.5g)をDMF(40mL)に溶解し、イミダゾール(1.25g)及びtert-ブチルジフェニルシリルクロリド(3.72mL)を加え、室温で一時間攪拌した。酢酸エチル(80mL)、水(80mL)を加え分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(3%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られたシリ

ル体 (3.95gの内、1.0g) をTHF (10mL) に溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}$  でn-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (2.77M, 1.13mL) を滴下し、 $-78^{\circ}\text{C}$  で1時間攪拌した。反応液にクロロギ酸メチル (242  $\mu\text{L}$ ) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (5.0mL) を加え分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製することで標記化合物 (912mg) を無色油状物質として得た。

[0163] 参考例9

メチル6-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ヘキス-2-イノエートの合成

[0164] [化26]

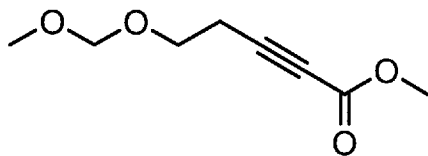


[0165] 容易に入手可能な4-ペンチン-1-オール (1.5g) から、参考例8の方法に準じて合成することで、標記化合物 (2.1g) を無色油状物質として得た。

[0166] 参考例10

メチル5-(メトキシメトキシ)ペント-2-イノエートの合成

[0167] [化27]



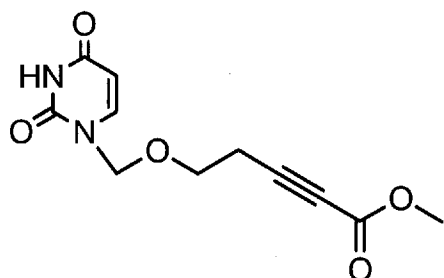
[0168] 容易に入手可能な3-ブチン-1-オール (3.0g) をジクロロメタン (40mL) に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (22.4mL) 及びクロロメチルメチルエーテル (4.87mL) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (50mL) を加え分液した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (40mL  $\times$  3) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をTHF (20mL  $\times$  3) で共沸した後、THF (80mL) に溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}$  でn-ブチルリチウムのヘキサ

ン溶液 (2.77M, 9.4mL) を滴下し、 $-78^{\circ}\text{C}$  で1時間攪拌した。反応液にクロロギ酸メチル (2.0mL) を $-78^{\circ}\text{C}$  で加え、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (50mL) 加え分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10%酢酸エチル/ヘキサン) で精製することで標記化合物 (2.97g) を無色油状物質として得た。

[0169] 参考例11

メチル5-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)ペント-2-イノエートの合成

[0170] [化28]

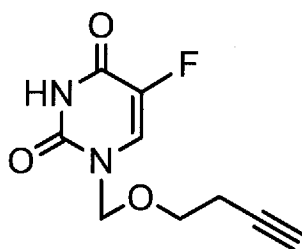


[0171] 参考例10で得られたメチル5-(メトキシメトキシ)ペント-2-イノエート (15g) をジクロロメタン (70mL) に溶解し、 $\text{BCl}_3$  のジクロロメタン溶液 (1.0M, 16.9mL) を氷冷下に加え室温で1.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をDCE (100mL) に溶解し、文献 (Nucleosides & Nucleotides, 4, 565-585 (1985)) 記載の方法で得られた2,4-ビス(トリメチルシリルオキシ)ピリミジン (21.6g) 及びヨウ素 (1.2g) を加え、 $93^{\circ}\text{C}$  で3時間加熱還流した。反応液を放冷後、水 (60mL)、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (10mL) を加え分液し、水層を10%メタノール/クロロホルム (100mL) で抽出した。合一した有機層を飽和食塩水 (80mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3%メタノール/クロロホルム) で精製することで標記化合物 (6.1g) を泡状物質として得た。

[0172] 参考例12

1-((ブト-3-イニルオキシ)メチル)-5-フルオロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

[0173] [化29]



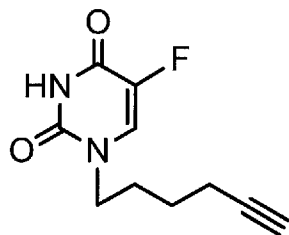
[0174] 容易に入手可能な3-ブチン-1-オール(2.0g)をジクロロメタン(40mL)に溶解し、N,N-ジイソプロピルアミン(14.9mL)及びクロロメチルメチルエーテル(4.33mL)を加え室温で1.5時間撹拌した。反応液を減圧(>150mmHg)濃縮した後、残渣に飽和塩化アンモニウム水溶液(30mL)を加え、ジエチルエーテル(30mL×2)で抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液(30mL×5)、飽和食塩水(30mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をジクロロメタン(20mL)に溶解し、BCl<sub>3</sub>のジクロロメタン溶液(1.0M, 9.4mL)を氷冷下加え室温で1.5時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣をDCE(20mL)に溶解し、容易に入手可能な5-フルオロ-2,4-ビス(トリメチルシリルオキシ)ピリミジン(11.3g)及びヨウ素(734mg)を加え、93℃で12時間加熱還流した。反応液を放冷後、水(20mL)、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液(1.0mL)を加え分液した。水層を10%メタノール/クロロホルム(100mL×2)で抽出した。合一した有機層を飽和食塩水(20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(80%酢酸エチル/ヘキサン)で精製することで標記化合物(1.2g)を白色固体として得た。

[0175] 参考例13

1-(ヘキス-5-イニル)-5-フルオロピリミジン-2,4-(1H,3H)-ジオンの合成

[0176]

[化30]

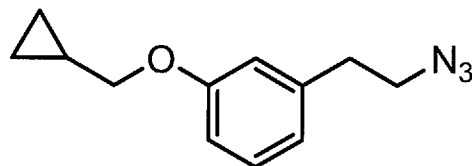


[0177] 容易に入手可能な5-ヘキシン-1-オール(1.87mL)にトリフェニルホスフィン(5.35g)、文献(J. Med. Chem., 49, 4183-4195(2006))記載の方法に準じて得られた3-ベンゾイル-5-フルオロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(4.33g)及びアゾジカルボン酸ジエチルのトルエン溶液(2.2M、9.3mL)を加え室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(50%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物をメチルアミンのメタノール溶液(40%, 7.0mL)に溶解し、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(75%酢酸エチル/ヘキサン)で精製することで、標記化合物(1.3g)を白色固体として得た。

[0178] 参考例14

1-(2-アジドエチル)-3-(シクロプロピルメトキシ)ベンゼンの合成

[0179] [化31]



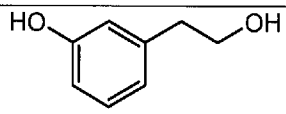
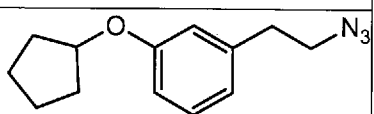
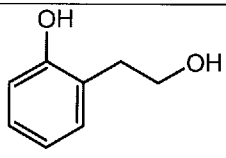
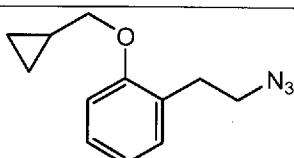
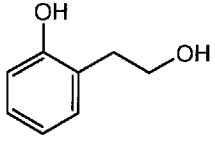
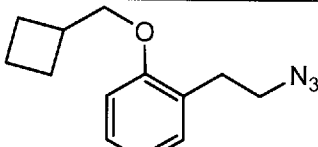
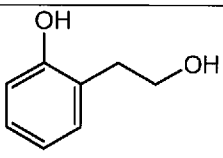
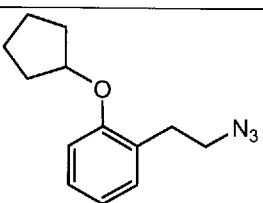
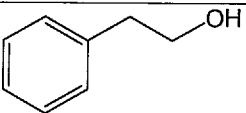
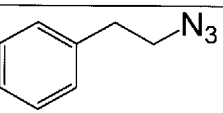
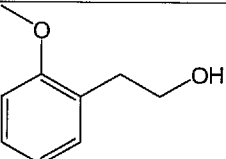
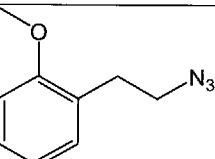
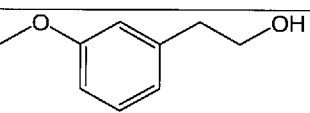
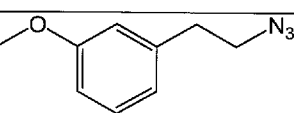
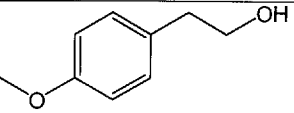
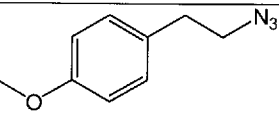
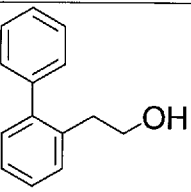
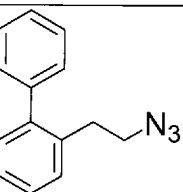
[0180] 容易に入手可能な3-(2-ヒドロキシエチル)フェノール(2.5g)をDMF(18mL)に溶解し、炭酸カリウム(5.0g)、ヨウ化ナトリウム(271mg)及びクロロメチルシクロプロパン(1.75mL)を加え、80℃で5時間攪拌した。反応液に水(40mL)を加え、酢酸エチル(40mL)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(17%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物(3.25gの内、500mg)をジクロロメ

タン(10mL)に溶解し、トリエチルアミン(540 $\mu$ L)、塩化メタンスルホニル(242 $\mu$ L)を加え室温で30分攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)を加え分液した。有機層を水(10mL)、飽和食塩水(10mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をDMF(10mL)に溶解し、アジ化ナトリウム(423mg)を加え50°Cで3時間攪拌した。反応液に水(20mL)を加え、酢酸エチル(20mL)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(17%酢酸エチル/ヘキサン)で精製することで標記化合物(500mg)を淡黄色油状物質として得た。

[0181] 参考例15～27は、下記表に示す各々の原料から参考例14の方法に準じて合成した。

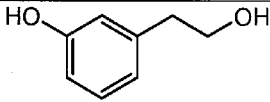
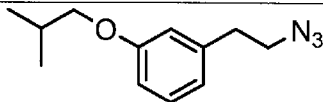
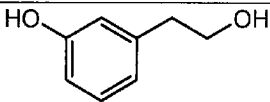
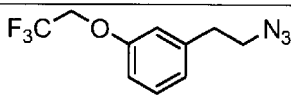
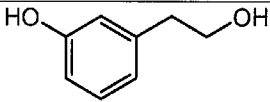
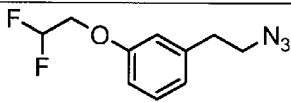
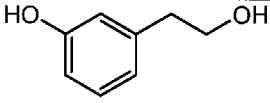
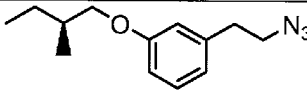
[0182]

[表1]

| 参考例番号 | 原料                                                                                  | 目的物                                                                                  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 15    |    |    |
| 16    |    |    |
| 17    |    |    |
| 18    |   |   |
| 19    |  |  |
| 20    |  |  |
| 21    |  |  |
| 22    |  |  |
| 23    |  |  |

[0183]

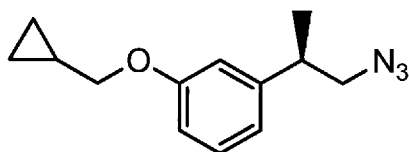
[表2]

| 参考例番号 | 原料                                                                                | 目的物                                                                                 |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 24    |  |  |
| 25    |  |  |
| 26    |  |  |
| 27    |  |  |

## [0184] 参考例28

(R)-1-(1-アジドプロパン-2-イル)-3-(シクロプロピルメトキシ)ベンゼン  
の合成

## [0185] [化32]



[0186] 容易に入手可能な2-(3-ヒドロキシフェニル)酢酸(4.6g)をエタノール(75mL)に溶解し、硫酸(1.0mL)を加え、90℃で3時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮した。残渣に水(10mL)を加えた後、炭酸水素ナトリウムを加えて中和し、酢酸エチル(50mL)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をトルエン(10mL×3)で共沸した。得られた残渣(3.91gの内、1.0g)をDMF(5.0mL)に溶解し、炭酸カリウム(1.5g)、ヨウ化ナトリウム(84mg)及びクロロメチルシクロプロパン(560μL)を加え、80℃で5時間攪拌した。反応液に水(20mL)を加え、酢酸エチル(20mL)で抽出した。有機層を

無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(17%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られたエチル2-(3-(シクロプロピルメトキシ)フェニル)アセテート(1.2gの内、1.0g)をエタノール(2.0mL)、水(1.6mL)に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液(4.0M, 3.2mL)を加え、50°Cで3時間撹拌した。反応液に塩酸(2.0M, 10mL)を加え酸性にし、反応液を減圧濃縮した。残渣に水(20mL)を加え、酢酸エチル(20mL)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した後、残渣をトルエン(10mL×3)で共沸した。残渣(850mgの内、420mg)を塩化チオニル(5.0mL)に溶解し、DMF(10μL)を加え室温で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、トルエン(2mL×2)で共沸した。

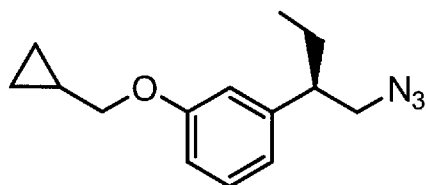
[0187] (R)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン(361mg)をTHF(6.0mL)に溶解し、-78°Cでn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(2.64M, 777μL)を滴下し、-78°Cで30分撹拌した。反応液にトルエン共沸した残渣のTHF(1.5mL)溶液を加え、-78°Cで1.5時間、その後0°Cで3時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(10mL)を加え分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(17%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物をTHF(6.0mL)に溶解し、-78°Cでビス(トリメチルシリル)アミドナトリウム塩(以下NaHMDS)のTHF溶液(1.0M, 1.7mL)を滴下し、-78°Cで1.5時間撹拌した。反応液にヨウ化メチル(490μL)のTHF(1.0mL)溶液を滴下し、-78°Cで2時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(10mL)を室温で加え、分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(14%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物をTHF(2.0mL)に溶解し、水素化ホウ素リチウムのTHF溶液(2.0M, 1.2mL)を加え、室温で12時間撹拌した。反応液に飽和食塩水(10mL)を氷冷下加え、酢酸エチル(10mL×2)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(33%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物をジクロロメタン(2.0mL)に溶解し、トリエチルアミン(191μL)及び塩化メタンスル

ホニル (85  $\mu$ L) を加え室温で30分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5.0mL) を加え、有機層を水 (5.0mL)、飽和食塩水 (5.0mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をDMF (3.0mL) に溶解し、アジ化ナトリウム (180mg) を加え50°Cで3時間攪拌した。反応液に水 (10mL) を加え、酢酸エチル (10mL) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (17%酢酸エチル/ヘキサン) で精製することで、標記化合物 (160mg) を淡黄色油状物質として得た。

[0188] 参考例29

(R)-1-(1-アジドブタン-2-イル)-3-(シクロプロピルメトキシ)ベンゼンの合成

[0189] [化33]

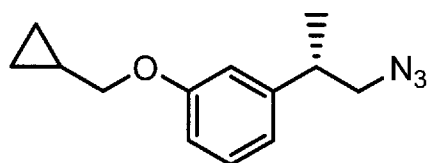


[0190] 容易に入手可能な2-(3-ヒドロキシフェニル)酢酸 (1.0g) から参考例28の方法に準じて合成することで、標記化合物 (190mg) を淡黄色油状物質として得た。

[0191] 参考例30

(S)-1-(1-アジドプロパン-2-イル)-3-(シクロプロピルメトキシ)ベンゼンの合成

[0192] [化34]



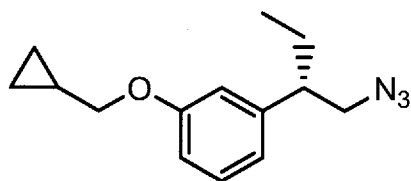
[0193] 容易に入手可能な2-(3-ヒドロキシフェニル)酢酸 (2.0g) から参考例28の方

法に準じて合成することで、標記化合物 (252mg) を淡黄色油状物質として得た。

[0194] 参考例31

(S)-1-(1-アジドブタン-2-イル)-3-(シクロプロピルメトキシ)ベンゼンの合成

[0195] [化35]

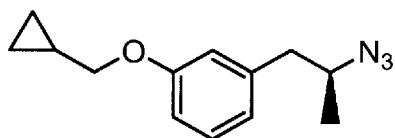


[0196] 容易に入手可能な2-(3-ヒドロキシフェニル)酢酸 (2.0g) から参考例28の方法に準じて合成することで、標記化合物 (151mg) を淡黄色油状物質として得た。

[0197] 参考例32

(S)-1-(2-アジドプロピル)-3-(シクロプロピルメトキシ)ベンゼンの合成

[0198] [化36]



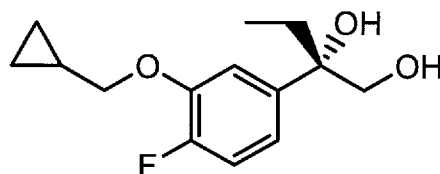
[0199] 容易に入手可能な3-ブロモフェール (1.0g) をDMF (10mL) に溶解し、炭酸カリウム (1.6g)、ヨウ化ナトリウム (87mg) 及びクロロメチルシクロプロパン (587mL) を加え、80°Cで5時間撹拌した。反応液に水 (30mL) を加え、酢酸エチル (30mL) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2%酢酸エチル/ヘキサン) で精製した。得られた化合物 (1.3gの内、500mg) をTHF (15mL) に溶解し、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (2.64M, 795  $\mu$ L) を-78°Cで滴下し、同温度で30分撹拌した。反応液に(R)-2-メチルオキシラン (155  $\mu$ L) を-78°Cで加え、同温度で10分撹拌した。反応液にBF<sub>3</sub> · Et<sub>2</sub>O (361  $\mu$ L) を-78°Cで加え、同温度で40分撹拌した。

反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(10mL)を室温に加え分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(33%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物(300mgの内、260mg)をジクロロメタン(3.0mL)に溶解し、トリエチルアミン(262  $\mu$ L)及び塩化メタンスルホニル(117  $\mu$ L)を加え室温で30分撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5.0mL)を加え分液した。有機層を水(5.0mL)、飽和食塩水(5.0mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をDMF(3.0mL)に溶解し、アジ化ナトリウム(328mg)を加え50°Cで3時間撹拌した。反応液に水(10mL)を加え、酢酸エチル(10mL)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%酢酸エチル/ヘキサン)で精製することで、標記化合物(230mg)を淡黄色油状物質として得た。

[0200] 参考例33

(S)-2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)ブタン-1,2-ジオールの合成

[0201] [化37]



[0202] 容易に入手可能な4-フルオロ-3-ヒドロキシ安息香酸(4.7g)をエタノール(80mL)に溶解し、硫酸(1.0mL)を加え90°Cで2時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧濃縮した。残渣に水(10mL)を加えた後、炭酸水素ナトリウムを加えて中和し、酢酸エチル(50mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水(20mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をDMF(30mL)に溶解し、炭酸カリウム(8.0g)、クロロメチルシクロプロパン(2.9mL)及びヨウ化ナトリウム(432mg)を加え、90°Cで4時間撹拌した。反応液に水(20mL)を加え、トルエン(20mL)で抽出した。有機層を水(20mL)、飽和食塩水(20mL)で洗浄し

、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をエタノール(10mL)、水(10mL)に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液(4.0M, 22mL)を加え50°Cで3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、希塩酸(1.0M, 100mL)で酸性にし、酢酸エチル(50mL)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をDMF(80mL)に溶解し、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(以下EDC・HCl, 8.0g)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(以下HOBt, 5.0g)、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(3.3g)及びトリエチルアミン(4.9mL)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水(50mL)を加え、トルエン(50mL)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(33%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物をTHF(70mL)に溶解し、臭化エチルマグネシウムのTHF溶液(1.0M, 22mL)を0°Cで滴下し、同温度で2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(100mL)を加え分液した。有機層を水(50mL)、飽和食塩水(100mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。

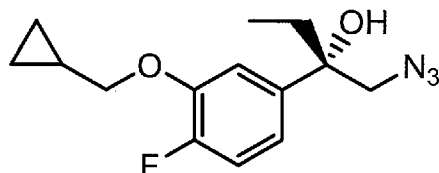
[0203] メチルトリフェニルホスホニウムブロミド(10.8g)をTHF(80mL)に懸濁し、0°CでNaHMDSのTHF溶液(1.0M, 30mL)を加え、同温度で30分攪拌した。-78°Cに冷却し、前反応で得られたケトン体(4.98g)を加え、室温で3時間攪拌した。酢酸(2.0mL)を加え減圧濃縮した後、残渣を10%酢酸エチル/ヘキサン(80mL)に懸濁した。不溶物を濾去し、10%酢酸エチル/ヘキサン(80mL)で洗浄後、合一した濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物をtert-ブタノール(90mL)、水(90mL)に溶解し、0°CでAD-mix  $\alpha$  (30g)を加え、同温度で3時間攪拌した。反応液に飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液を不溶物がなくなるまで0°Cでゆっくり加え、酢酸エチル(100mL)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(33%酢酸エチル/ヘキサン)で精製することで、標記化合物(5.2g)を無色油状物質とし

て得た。

[0204] 参考例34

(S)-1-アジド-2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)ブタン-2-オール

[0205] [化38]

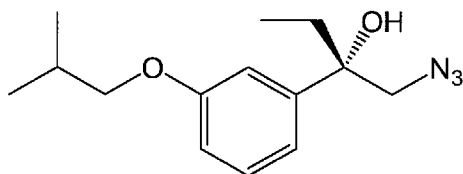


[0206] 参考例33で得られた(S)-2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)ブタン-1,2-ジオール(590mg)をジクロロメタン(10mL)に溶解し、トリエチルアミン(472  $\mu$ L)及び塩化メタンスルホニル(193  $\mu$ L)を加え室温で30分撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)を加え分液した。有機層を水(10mL)、飽和食塩水(10mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をDMF(4.0mL)に溶解し、アジ化ナトリウム(734mg)を加え80°Cで12時間撹拌した。反応液に水(10mL)を加え、酢酸エチル(10mL)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%酢酸エチル/ヘキサン)で精製することで、標記化合物(450mg)を無色油状物質として得た。

[0207] 参考例35

(S)-2-(3-イソブトキシフェニル)ブタン-1,2-ジオールの合成

[0208] [化39]



[0209] 容易に入手可能な3-ヒドロキシ安息香酸エチル(6.6g)をTHF(15mL)に溶解し、トリフェニルホスフィン(21g)及び2-メチルプロパノール(7.4mL)を加えた

。反応液にアゾジカルボン酸ジイソプロピルのトルエン溶液(1.9M, 42mL)を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を10%酢酸エチル/ヘキサン(100mL)に懸濁した後、不溶物を濾去し、10%酢酸エチル/ヘキサン(100mL)で洗浄後、合一した濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(4%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物をエタノール(10mL)、水(10mL)に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液(4.0M, 22mL)を加え50℃で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、希塩酸(1.0M, 100mL)で酸性にし、酢酸エチル(50mL)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をDMF(80mL)に溶解し、EDC・HCl(8.0g)、HOBt(5.0g)を加え、N,0-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(3.3g)及びトリエチルアミン(4.9mL)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水(50mL)を加え、トルエン(50mL)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(33%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物をTHF(70mL)に溶解し、臭化エチルマグネシウムのTHF溶液(1.0M, 25mL)を0℃で滴下し、同温度で2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(100mL)を加え、分液した。有機層を飽和食塩水(100mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。

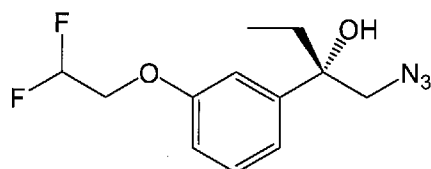
[0210] メチルトリフェニルホスホニウムブロミド(10.8g)をTHF(80mL)に懸濁し、0℃でNaHMDSのTHF溶液(1.0M, 30mL)を加え、同温度で30分攪拌した。-78℃に冷却し、前反応で得られたケトン体(4.98g)を加え、室温で3時間攪拌した。酢酸(2.0mL)を加え、減圧濃縮した。残渣を10%酢酸エチル/ヘキサン(80mL)に懸濁し、不溶物を濾去し、10%酢酸エチル/ヘキサン(80mL)で洗浄後、合一した濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物をtert-ブタノール(90mL)、水(90mL)に溶解し、0℃でAD-mix α(30g)を加え、同温度で3時間攪拌した。飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液を不溶物がなくなるまで0℃でゆっくり加え、酢酸エチル(100mL)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧

濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(33%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物(4.9gの内、580mg)をジクロロメタン(10mL)に溶解し、トリエチルアミン(472  $\mu$ L)及び塩化メタンスルホニル(193  $\mu$ L)を加え室温で30分撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)を加え分液した。有機層を水(10mL)、飽和食塩水(10mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をDMF(4.0mL)に溶解し、アジ化ナトリウム(734mg)を加え80°Cで12時間撹拌した。反応液に水(10mL)を加え、酢酸エチル(10mL)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%酢酸エチル/ヘキサン)で精製することで、標記化合物(430mg)を無色油状物質として得た。

[0211] 参考例36

(S)-1-アジド-2-(3-(2,2-ジフルオロエトキシ)フェニル)ブタン-2-オール

[0212] [化40]



[0213] 容易に入手可能な2,2-ジフルオロエタノール(6.6g)及びトリエチルアミン(16.8mL)をジクロロメタン(200mL)に溶解し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(16mL)を0°Cで滴下し、室温で30分撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100mL)を加え、分液した。有機層を水(50mL)、飽和食塩水(50mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。

[0214] 容易に入手可能な3-ヒドロキシ安息香酸エチル(6.6g)をDMF(200mL)に溶解し、炭酸カリウム(16g)及びヨウ化ナトリウム(1.0g)を加え、前反応で得られた残渣のDMF(30mL)溶液を加え、90°Cで12時間撹拌した。反応液にトルエン(200mL)、水(200mL)を加え分液した。有機層を水(100mL)、水酸化ナトリウム水溶液(1.0M、100mL)、飽和食塩水(100mL)で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をエタノール(10mL)、水(10mL)に溶解し、水

酸化ナトリウム水溶液(4.0M, 22mL)を加え50°Cで3時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、希塩酸(1.0M, 100mL)で酸性にし、酢酸エチル(50mL)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をDMF(8.0mL)に溶解し、EDC・HCl(8.0g)、HOBt(5.0g)を加え、N,0-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(3.3g)及びトリエチルアミン(4.9mL)を加え、室温で3時間撹拌した。反応液に水(50mL)を加え、トルエン(50mL)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(33%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物をTHF(70mL)に溶解し、臭化エチルマグネシウムのTHF溶液(1.0M, 25mL)を0°Cで滴下し、同温度で2時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(100mL)を加え分液し、有機層を飽和食塩水(100mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。

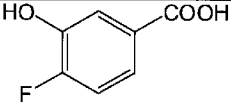
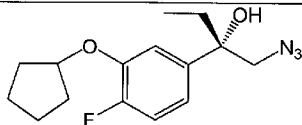
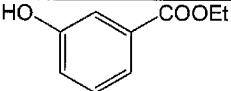
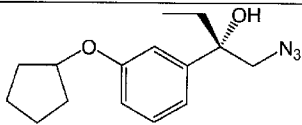
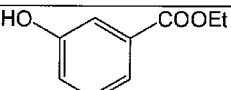
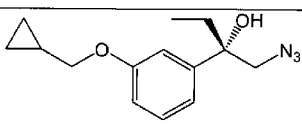
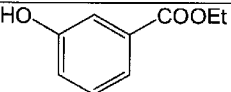
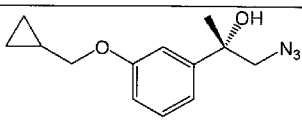
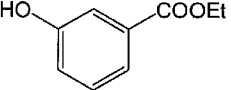
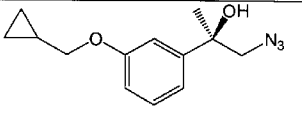
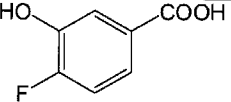
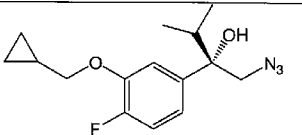
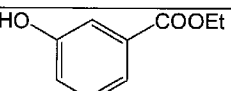
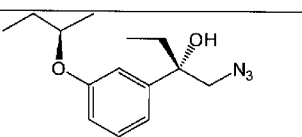
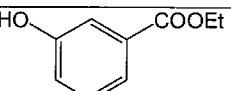
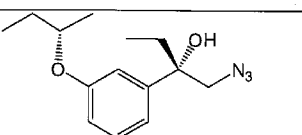
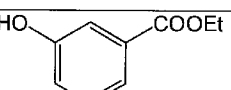
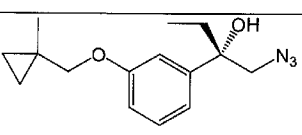
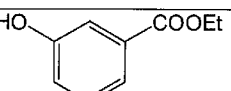
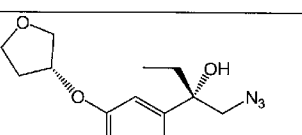
- [0215] メチルトリフェニルホスホニウムブロミド(10.8g)をTHF(80mL)に懸濁し、0°CでNaHMDSのTHF溶液(1.0M, 30mL)を加え、同温度で30分撹拌した。-78°Cに冷却し、前反応で得られたケトン体(4.98g)を加え、室温で3時間撹拌した。酢酸(2.0mL)を加え減圧濃縮し、残渣を10%酢酸エチル/ヘキサン(80mL)に懸濁した。不溶物を濾去し、10%酢酸エチル/ヘキサン(80mL)で洗浄後、合一した濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物をtert-ブタノール(90mL)、水(90mL)に溶解し、0°CでAD-mix  $\alpha$  (30g)を加え、同温度で3時間撹拌した。反応液に飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液を不溶物がなくなるまで0°Cでゆっくり加え、酢酸エチル(100mL)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(33%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物(5.5gの内、595mg)をジクロロメタン(10mL)に溶解し、トリエチルアミン(472  $\mu$ L)、塩化メタンスルホニル(193  $\mu$ L)を加え室温で30分撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)を加え分液した。有機層を水(10mL)、飽和食塩水(10mL)で洗浄し、無水硫酸

マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をDMF (4mL) に溶解し、アジ化ナトリウム (734mg) を加え80℃で12時間攪拌した。反応液に水 (10mL) を加え、酢酸エチル (10mL) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10%酢酸エチル/ヘキサン) で精製することで、標記化合物 (470mg) を無色油状物質として得た。

[0216] 以下の表に示すアジド体は参考例33～35のいずれかの方法に準じて合成した。

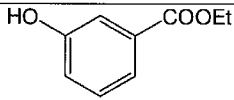
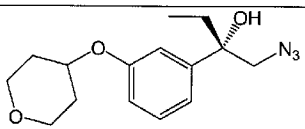
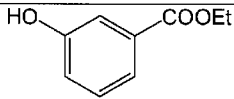
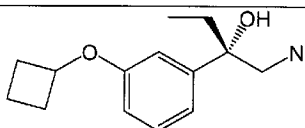
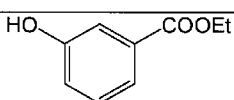
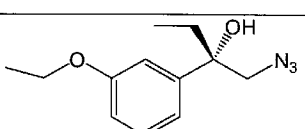
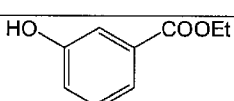
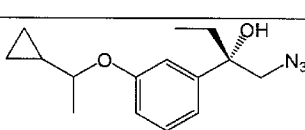
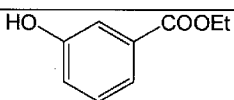
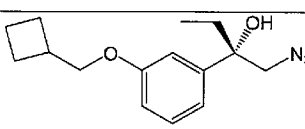
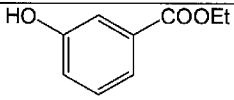
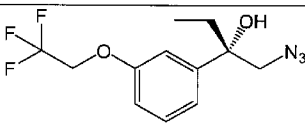
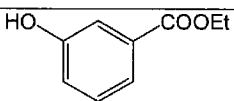
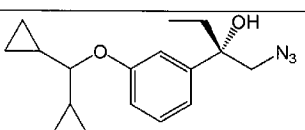
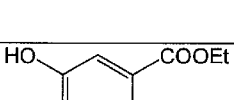
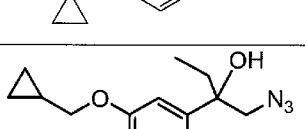
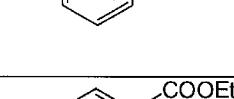
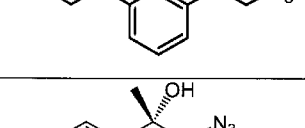
[0217]

[表3]

| 参考例 | 原料                                                                                  | Grignard<br>試薬 | 製造<br>方法 | アジドの構造                                                                                |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 37  |    | EtMgBr         | 33、34    |    |
| 38  |    | EtMgBr         | 33、34    |    |
| 39  |    | EtMgBr         | 33、34    |    |
| 40  |    | MeMgBr         | 33、34    |    |
| 41  |   | MeMgBr         | 33、34    |   |
| 42  |  | iPrMgBr        | 33、34    |  |
| 43  |  | EtMgBr         | 35       |  |
| 44  |  | EtMgBr         | 35       |  |
| 45  |  | EtMgBr         | 35       |  |
| 46  |  | EtMgBr         | 35       |  |

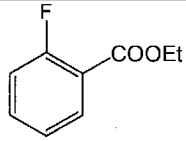
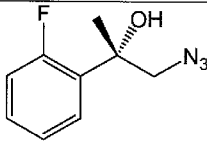
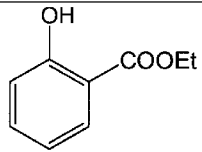
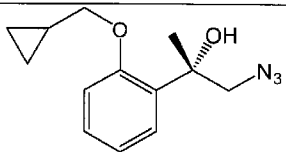
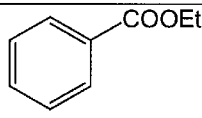
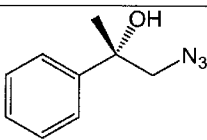
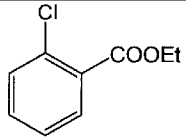
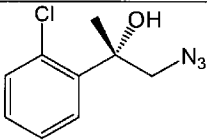
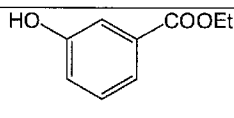
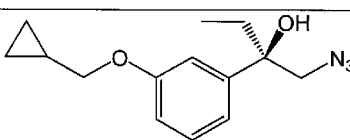
[0218]

[表4]

| 参考例 | 原料                                                                                  | Grignard<br>試薬 | 製造<br>方法 | アジドの構造                                                                                |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 47  |    | EtMgBr         | 35       |    |
| 48  |    | EtMgBr         | 35       |    |
| 49  |    | EtMgBr         | 35       |    |
| 50  |    | EtMgBr         | 35       |    |
| 51  |   | EtMgBr         | 35       |   |
| 52  |  | EtMgBr         | 33, 34   |  |
| 53  |  | EtMgBr         | 35       |  |
| 54  |  | EtMgBr         | 33, 34   |  |
| 55  |  | MeMgBr         | 35       |  |

[0219]

[表5]

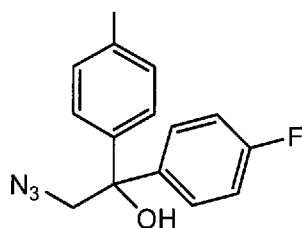
| 参考例 | 原料                                                                                  | Grignard<br>試薬 | 製造<br>方法 | アジドの構造                                                                                |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 56  |    | MeMgBr         | 35       |    |
| 57  |    | MeMgBr         | 33, 34   |    |
| 58  |    | MeMgBr         | 35       |    |
| 59  |   | MeMgBr         | 35       |   |
| 60  |  | EtMgBr         | 33, 34   |  |

[0220] なお、参考例41及び60のアジドはAD-mix  $\alpha$  の代わりにAD-mix  $\beta$  を、参考例54のアジドはAD-mix  $\alpha$  の代わりに四酸化オスミウムを用いて合成した。

[0221] 参考例61

2-アジド-1, 1-ビス(4-フルオロフェニル)エタノールの合成

[0222] [化41]



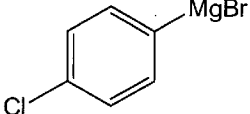
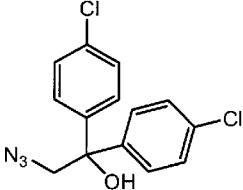
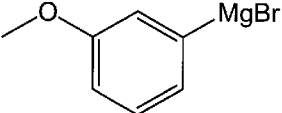
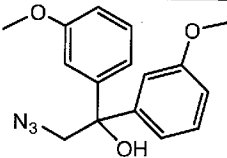
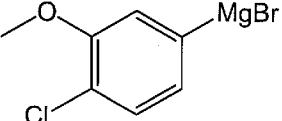
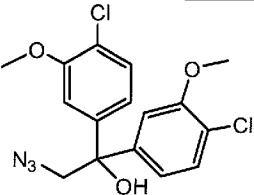
[0223] 容易に入手可能な2-ヒドロキシ酢酸エチル(3.0g)をDMF(100mL)に溶解し、イミダゾール(2.94g)及びtert-ブチルジメチルシリルクロリド(5.6g)を加え室温で2時間攪拌した。反応液に水(100mL)を加え、酢酸エチル(100mL)で抽出

した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られたシリル体(5.2gの内、1.55g)をTHF(25mL)に溶解し、0°Cで臭化4-フルオロフェニルマグネシウムのTHF溶液(1.0M, 28mL)を滴下し、0°Cで3時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(20mL)を加え分液した。有機層を飽和食塩水(20mL)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物をTHF(20mL)に溶解し、TBAFのTHF溶液(1.0M, 20mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(33%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られたジオール体(1.3gの内、1.0g)をジクロロメタン(20mL)に溶解し、トリエチルアミン(831  $\mu$ L)及び塩化メタンスルホニル(371  $\mu$ L)を加え室温で30分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)を加え、分液した。有機層を水(10 mL)、飽和食塩水(10mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をDMF(40mL)に溶解し、アジ化ナトリウム(1.0g)を加え70°Cで12時間攪拌した。反応液に水(50mL)を加え、酢酸エチル(50mL)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%酢酸エチル/ヘキサン)で精製することで、標記化合物(300mg)を淡黄色油状物質として得た。

[0224] 以下の表に示すアジド体は容易に入手可能な2-ヒドロキシ酢酸エチルを原料とし、容易に入手可能なGrignard試薬又は容易に入手可能なブロモ体から通常公知の方法により調製できるGrignard試薬を用いて参考例61の方法に準じて合成した。

[0225]

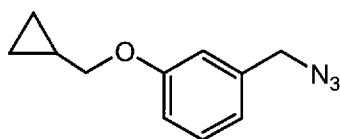
[表6]

| 参考例 | Grignard 試薬                                                                       | アジドの構造                                                                             |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 62  |  |  |
| 63  |  |  |
| 64  |  |  |

## [0226] 参考例65

1-(アジドメチル)-3-(シクロプロピルメトキシ)ベンゼンの合成

## [0227] [化42]



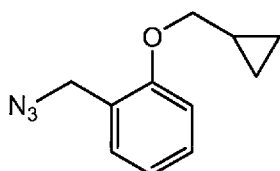
[0228] 容易に入手可能な3-(ヒドロキシメチル)フェノール(700mg)をDMF(6.0mL)に溶解し、炭酸カリウム(1.56g)、ヨウ化ナトリウム(84mg)及びクロロメチルシクロプロパン(547 $\mu$ L)を加え、80℃で5時間攪拌した。反応液に水(40mL)を加え、酢酸エチル(40mL)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(17%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物をトルエン(8mL)に溶解し、ジフェニルホスホリルアジド(1.17mL)及び1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(以下DBU, 747 $\mu$ L)を0℃で加え室温で5時間攪拌した。反応液に水(10mL)を加え、酢酸エチル(10mL)で抽出した。有機層を希塩酸(1.0M, 10mL)で洗浄し、

無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%酢酸エチル/ヘキサン)で精製することで、標記化合物(850mg)を淡黄色油状物質として得た。

[0229] 参考例66

1-(アジドメチル)-2-(シクロプロピルメトキシ)ベンゼンの合成

[0230] [化43]

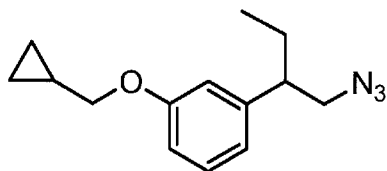


[0231] 容易に入手可能な2-(ヒドロキシメチル)フェノール(700mg)から参考例65の方法に準じて合成することで、標記化合物(710mg)を淡黄色油状物質として得た。

[0232] 参考例67

rac-1-(1-アジドブタン-2-イル)-3-(シクロプロピルメトキシ)ベンゼンの合成

[0233] [化44]



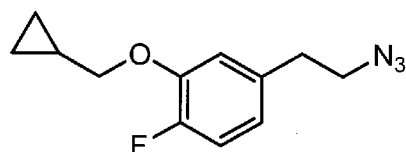
[0234] マグネシウム(1.5g)をTHF(4.0mL)に懸濁し、ヨウ素(5.0mg)を加えた後、容易に入手可能な3-ブロモフェノールから文献(Eur. J. Org. Chem., 4, 916-923(2006))記載の方法に準じて得られる3-ブロモシクロプロピルメトキシベンゼン(1.5g)のTHF(4.0mL)溶液を滴下し、室温で1時間攪拌した。調製したGrignard試薬を、容易に入手可能な2-ビニルオキシラン(535μL)のTHF(4.0mL)溶液に0℃で滴下し、60℃で2時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液(10mL)を加え、分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮

した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(14%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物をメタノール(3.0mL)に溶解し、10%パラジウム-炭素(700mg)を加え、水素雰囲気下、1時間攪拌した。不溶物を濾去し、メタノール(20mL)で洗浄後、合一した濾液を減圧濃縮した。残渣をトルエン(5.0mL)で3回共沸し、得られた残渣をジクロロメタン(4.0mL)に溶解し、トリエチルアミン(149  $\mu$ L)及び塩化メタンスルホニル(77  $\mu$ L)を加え室温で30分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5mL)を加え、分液した。有機層を水(5.0mL)、飽和食塩水(5.0mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をDMF(4.0mL)に溶解し、アジ化ナトリウム(162mg)を加え50°Cで3時間攪拌した。反応液に水(10mL)を加え、酢酸エチル(10mL)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%酢酸エチル/酢酸エチル)で精製することで、標記化合物(160mg)を淡黄色油状物質として得た。

[0235] 参考例68

4-(2-アジドエチル)-2-(シクロプロピルメトキシ)-1-フルオロベンゼンの合成

[0236] [化45]



[0237] 容易に入手可能な4-フルオロ-3-ヒドロキシ安息香酸(4.7g)をエタノール(8mL)に溶解し、硫酸(1.0mL)を加え90°Cで2時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水(10mL)を加えた後、炭酸水素ナトリウムを加えて中和し、酢酸エチル(50mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水(20mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をDMF(30mL)に溶解し、炭酸カリウム(8.0g)、クロロメチルシクロプロパン(2.9mL)及びヨウ化ナトリウム(432mg)を加え、90°Cで4時間攪拌した。反応液を放冷後、水(20mL)を加え、トルエン(20mL)で抽出した。有機層を水(20mL)、飽和食塩水(20mL)で洗浄し、無

水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。

水素化リチウムアルミニウム(以下LAH)のTHF溶液(2.4M、11.6mL)をTHF(20mL)に溶解し、氷冷下、前反応で得られた残渣(5.7gの内、2.2g)のTHF(5.0mL)溶液を滴下し、室温で3時間攪拌した。反応液に水(5.0mL)を0°Cでゆっくり加え、生じた固体を濾去し、酢酸エチル(50mL)及びTHF(50mL)で洗浄後、合一した濾液を減圧濃縮した。残渣をトルエン(10mL×3)で共沸した後、クロロホルム(100mL)に溶解し、二酸化マンガン(7.0g)を加え80°Cで2時間加熱還流した。不溶物をセライトを用いて濾去し、クロロホルム(200mL)で洗浄後、合一した濾液を減圧濃縮した。残渣をトルエン(5.0mL×2)で共沸した。

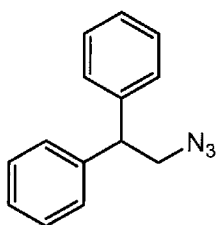
[0238] (メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロリド(4.62g)をTHF(20mL)に懸濁し、tert-ブトキシカリウム(1.88g)を0°Cで加え、室温で30分攪拌した。前反応で得られた残渣を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水(20mL)を加え、酢酸エチル(20mL)で抽出した。有機層を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物をアセトン(12mL)に溶解し、12N塩酸(6.0mL)を加え、10分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20mL)に加え、減圧濃縮した。残渣にクロロホルム(20mL)、水(10mL)を加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をエタノール(20mL)に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム(383mg)を0°Cで加え、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(50mL)を加え、クロロホルム(100mL)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(50%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られたアルコール体(800mgのうち300mg)をジクロロメタン(3.0mL)に溶解し、トリエチルアミン(296μL)及び塩化メタンスルホニル(132μL)を加え室温で30分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5.0mL)を加え分液し、有機層を水(5.0mL)、飽和食塩水(5.0mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をDMF(4.0mL)に溶解し、アジ化ナトリウム(277mg)を加え50°Cで3時間攪拌した。反応液に水(10mL)を加え、酢酸エチル(10mL)で抽出

した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%酢酸エチル/ヘキサン)で精製することで、標記化合物(310mg)を淡黄色油状物質として得た。

[0239] 参考例69

(2-アジドエタン-1, 1-ジイル) ジベンゼンの合成

[0240] [化46]

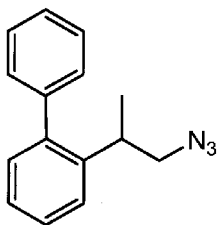


[0241] 2, 2-ジフェニルエタノール(500mg)をTHF(20mL)に溶解し、トリフェニルホスフィン(656mg)、アゾジカルボン酸ジイソプロピルトルエン溶液(1.9M、1.3 mL)を加え室温で5分撹拌した。反応液にジフェニルホスホリルアジド(538  $\mu$  L)を滴下し、50°Cで12時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%酢酸エチル/ヘキサン)で精製することで、標記化合物(300mg)を淡黄色油状物質として得た。

[0242] 参考例70

2-(1-アジドプロパン-2-イル) ビフェニルの合成

[0243] [化47]



[0244] 2-フェニル安息香酸(1.0g)をDMF(10mL)に溶解し、EDC・HCl(1.44g)、HOBt(810mg)を加え、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(585mg)及びトリエチルアミン(0.9mL)を加え、室温で3時間撹拌した。反応液に水(20mL)を加え、50%酢酸エチル/トルエン溶液(30mL)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウム

ムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(33%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物をTHF(10mL)に溶解し、臭化メチルマグネシウムのTHF溶液(1.0M, 10mL)を0℃で滴下し、同温度で2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(10mL)を加え分液した。有機層を飽和食塩水(10mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。

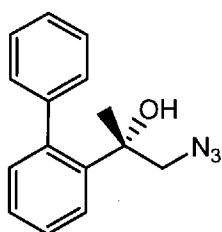
[0245] メチルトリフェニルホスホニウムブロミド(2.86g)をTHF(30mL)に懸濁し、0℃でNaHMDSのTHF溶液(1.0M, 8.0mL)を加え、同温度で30分攪拌した。-78℃に冷却し、前反応で得られたケトン体(550mg)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に酢酸(1.0mL)を加えた後、減圧濃縮した。残渣を10%酢酸エチル/ヘキサン溶液(50mL)に懸濁した。不溶物を濾去し、10%酢酸エチル/ヘキサン溶液(50mL)で洗浄後、合一した濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物(500mg)の内、一部(340mg)をTHF(2.0mL)に溶解し、ボラン・THF錯体のTHF溶液(1.0M, 2.1mL)を加え、室温で12時間攪拌した。反応液に0℃で水酸化ナトリウム水溶液(3.0M, 1.75mL)を加え5分攪拌後、30%過酸化水素水(1.75mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に0℃で飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液(2.0mL)を加えた後、塩酸(1.0M, 5.0mL)を加え酸性にし、酢酸エチル(10mL)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(33%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物(260mg)をジクロロメタン(4.0mL)に溶解し、トリエチルアミン(254  $\mu$ L)を加え、0℃で塩化メタンスルホニル(114  $\mu$ L)を加え、室温で30分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5.0mL)を加え分液した。有機層を水(10mL)、飽和食塩水(10mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をDMF(4.0mL)に溶解し、アジ化ナトリウム(287mg)を加え、50℃で3時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(10mL)、水(10mL)を加え分液した。有機層を水(10mL)、飽和食塩水(10mL)で洗浄した。無水硫酸マグネ

シウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%酢酸エチル/ヘキサン)で精製することで、標記化合物(210mg)を淡黄色油状物質として得た。

[0246] 参考例71

(S)-1-アジド-2-(ビフェニル-2-イル)プロパン-2-オール

[0247] [化48]



[0248] 容易に入手可能な2'-ヨードアセトフェノン(1.0g)、フェニルボロン酸(732mg)をエチレングリコールジメチルエーテル(20mL)、水(5.0mL)に溶解し、炭酸ナトリウム(2.54g)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン錯体(164mg)を加え、90℃で3時間撹拌した。反応液に酢酸エチル(30mL)、水(30mL)を加え分液した。有機層を飽和食塩水(30mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。

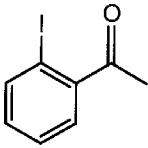
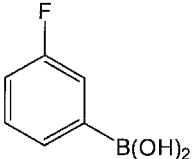
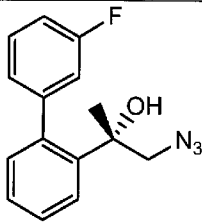
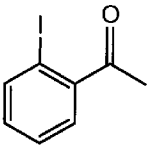
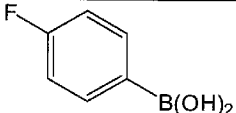
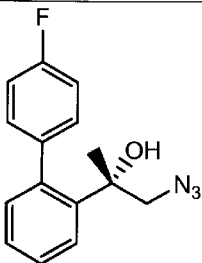
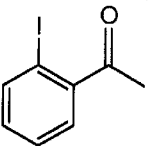
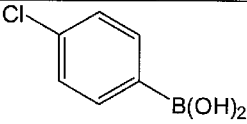
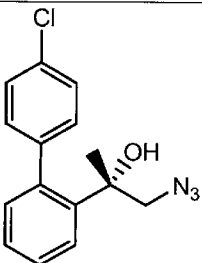
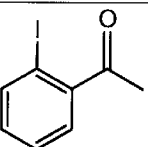
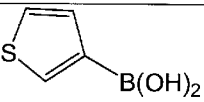
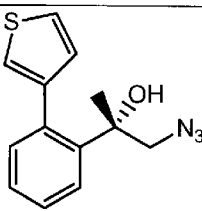
メチルトリフェニルホスホニウムブロミド(2.86g)をTHF(30mL)に懸濁し、0℃でNaHMDSのTHF溶液(1.0M, 8.0mL)を加え、同温度で30分撹拌した。-78℃に冷却し、前反応で得られたケトン体(710mg)を加え、室温で3時間撹拌した。反応液に酢酸(1.0mL)を加え減圧濃縮した。残渣を10%酢酸エチル/ヘキサン溶液(50mL)に懸濁した。不溶物を濾去し、10%酢酸エチル/ヘキサン溶液(50mL)で洗浄後、合一した濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物(700mg)をtert-ブタノール(26mL)、水(26mL)に溶解し、AD-mix α(8.0g)を加え、75℃で72時間撹拌した。反応液に飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液(20mL)をゆっ

くり加えた後、酢酸エチル(50mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水(40mL)で洗淨し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物(120mg)をジクロロメタン(2.0mL)に溶解し、トリエチルアミン(110  $\mu$ L)を加え、0°Cで塩化メタンスルホニル(49  $\mu$ L)を加え、室温で30分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2.0mL)を加え分液した。有機層を水(5.0mL)、飽和食塩水(5.0mL)で洗淨し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をDMF(2.0mL)に溶解し、アジ化ナトリウム(138mg)を加え、90°Cで48時間攪拌した。反応液に水(5.0mL)を加えた後、酢酸エチル(5.0mL)で抽出した。有機層を水(5.0mL)、飽和食塩水(5.0mL)で洗淨し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%酢酸エチル/ヘキサン)で精製することで、標記化合物(52mg)を淡黄色油状物質として得た。

[0249] 以下の表に示すアジド体は参考例71の方法に準じて合成した。

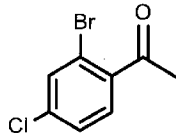
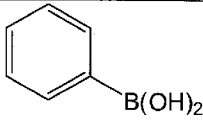
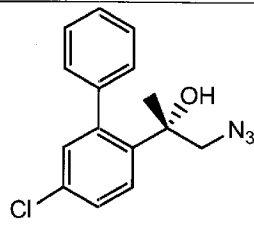
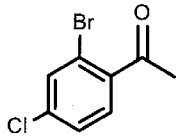
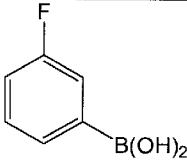
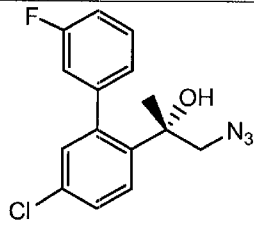
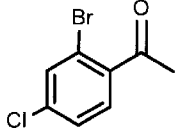
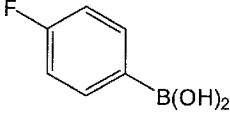
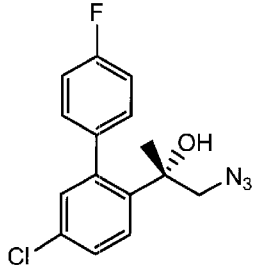
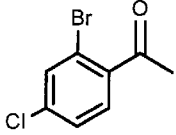
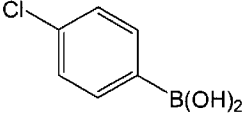
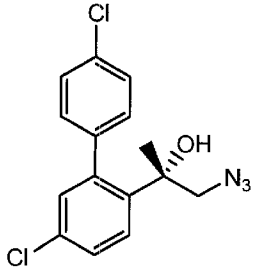
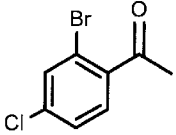
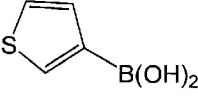
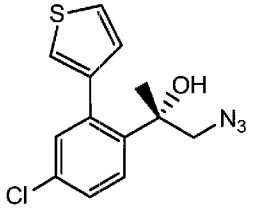
[0250]

[表7]

| 参考例 | 原料                                                                                  | ボロン酸                                                                                 | アジドの構造                                                                                |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 72  |    |    |    |
| 73  |    |    |    |
| 74  |   |   |   |
| 75  |  |  |  |

[0251]

[表8]

| 参考例 | 原料                                                                                  | ボロン酸                                                                                 | アジドの構造                                                                                |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 76  |    |    |    |
| 77  |    |    |    |
| 78  |   |    |   |
| 79  |  |  |  |
| 80  |  |  |  |

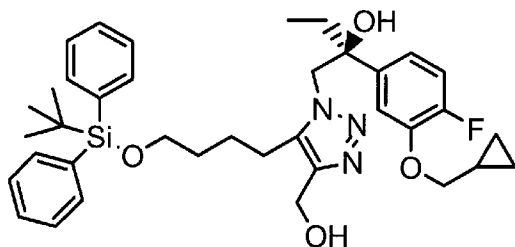
[0252] なお前記表中、参考例72～75で用いた原料は容易に入手可能であり、参考例76～80で用いた原料は文献（Tetrahedron, 20, 2195-2199(1985)）記載の方法により得た。

[0253] 参考例81

(S)-1-(5-(4-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)ブチル)-4-(ヒドロキ

シメチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)ブタン-2-オール

[0254] [化49]



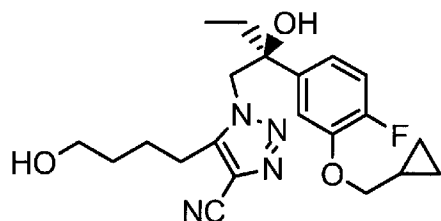
[0255] 参考例8で得られたメチル7-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)ヘプト-2-イノエート(660mg)と参考例34で得られた(S)-1-アジド-2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)ブタン-2-オール(700mg)をトルエン(8.0 mL)に溶解し、クロロ(ペンタメチルシクロペンタジエニル)(シクロオクタジエン)ルテニウム(II)(63mg)を加え、80℃で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(33%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物(1.1gの内、1.0g)をTHF(7.0mL)に溶解し、水素化ホウ素リチウムのTHF溶液(2.0M, 1.48mL)を加え80℃で5時間加熱還流した。反応液を放冷後、飽和食塩水(10mL)を加え、分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(50%酢酸エチル/ヘキサン)で精製することで、標記化合物(840mg)を無色油状物質として得た。

[0256] 参考例82

(S)-1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル)-5-(4-ヒドロキシブチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボニトリルの合成

[0257]

[化50]



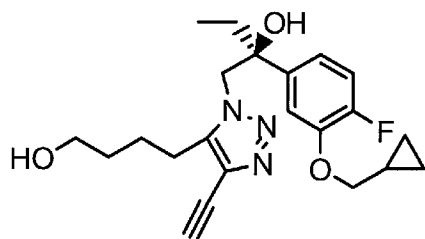
[0258] 参考例81で得られた(S)-1-(5-(4-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)ブチル)-4-(ヒドロキシメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)ブタン-2-オール(810mg)をクロロホルム(15mL)に溶解し、二酸化マンガン(1.0g)を加え90℃で2時間加熱還流した。固体をセライトを用いて濾去し、クロロホルム(40mL)で洗浄後、合一した濾液を減圧濃縮した。残渣をトルエン(10mL×2)で共沸し、得られた残渣(700mgの内、400mg)をピリジン(5.0mL)に溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩(65mg)を加え、室温で6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水(10mL)を加え、酢酸エチル(10mL)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をトルエン(5mL×3)で共沸した後、ジクロロメタン(5.0mL)に溶解し、トリエチルアミン(172μL)及び塩化メタンスルホニル(72μL)を0℃で加え室温で3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5.0mL)を加え分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(25%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物をTHF(1.3mL)に溶解し、TBAFのTHF溶液(1.0M, 1.31mL)を加え室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%メタノール/クロロホルム)で精製することで、標記化合物(180mg)を無色油状物質として得た。

[0259] 参考例83

(S)-4-(1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル)-4-エチニル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)ブタン-1-オールの合成

[0260]

[化51]



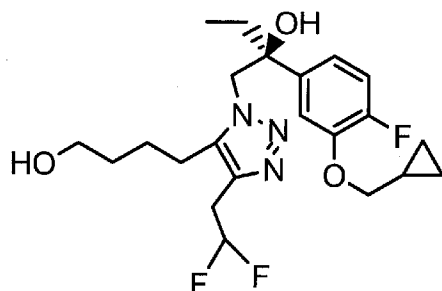
[0261] 参考例81で得られた(S)-1-(5-(4-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)ブチル)-4-(ヒドロキシメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)ブタン-2-オール(810mg)をクロロホルム(15mL)に溶解し、二酸化マンガンを(1.0g)を加え90℃で2時間加熱還流した。固体をセライトを用いて濾去し、クロロホルム(40mL)で洗浄後、合一した濾液を減圧濃縮した。残渣をトルエン(10mL×2)で共沸し、得られた残渣(700mgの内、350mg)をメタノール(3.0mL)に溶解し、文献(Eur. J. Org. Chem., 5, 821-832(2003))記載の方法で得られたジメチル1-ジアゾ-2-オキソプロピルホスホネート(136mg)及び炭酸カリウム(149mg)を加え、室温で3時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水(10mL)を加え、酢酸エチル(10mL)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(25%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物をTHF(1.5mL)に溶解し、TBAFのTHF溶液(1.0M, 1.5mL)を加え室温で1時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(3%メタノール/クロロホルム)で精製することで、標記化合物(190mg)を無色油状物質として得た。

[0262] 参考例84

(S)-4-(1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル)-4-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)ブタン-1-オールの合成

[0263]

[化52]



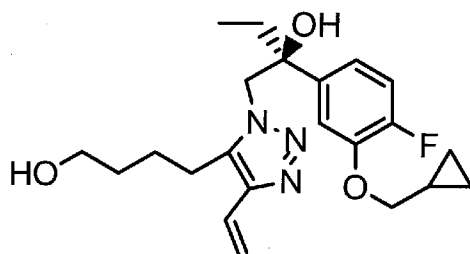
[0264] 参考例81で得られた(S)-1-(5-(4-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)ブチル)-4-(ヒドロキシメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)ブタン-2-オール(1.6g)をクロロホルム(30mL)に溶解し、二酸化マンガン(2.0g)を加え90℃で2時間加熱還流した。固体をセライトを用いて濾去し、クロロホルム(100mL)で洗浄後、合一した濾液を減圧濃縮した。残渣をトルエン(10mL×2)で共沸し、得られた残渣(1.4gの内、1.2g)をジクロロメタン(5.0mL)に溶解し、0℃でトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート(505μL)及び2,6-ルチジン(433μL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5.0mL)を加え分液した。有機層を水(5.0mL)、飽和食塩水(5.0mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(33%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られたトリメチルシリル体(1.1gの内、600mg)をDMF(5.0mL)に溶解し、トリフェニルホスフィン(1.32g)、クロロジフルオロ酢酸ナトリウム(921mg)を加え、100℃で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(17%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物を酢酸エチル(3.0mL)に溶解し、10%パラジウム-炭素(1.0g)を加え、水素雰囲気下で1時間攪拌した。固体をセライトを用いて濾去し、酢酸エチル(20mL)で洗浄後、合一した濾液を減圧濃縮した。残渣をトルエン(3mL×3)で共沸した後、THF(1.23mL)に溶解し、TBAFのTHF溶液(1.0M, 1.23mL)を加え室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%メタノール/クロロホルム)で

精製することで、標記化合物(190mg)を無色油状物質として得た。

[0265] 参考例85

(S)-4-(1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル)-4-ビニル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)ブタン-1-オール  
の合成

[0266] [化53]



[0267] 参考例81で得られた(S)-1-(5-(4-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)ブチル)-4-(ヒドロキシメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)ブタン-2-オール(1.6g)をクロロホルム(30mL)に溶解し、二酸化マンガンを(2.0g)を加え90℃で2時間加熱還流した。固体をセライトを用いて濾去し、クロロホルム(100mL)で洗浄後、合一した濾液を減圧濃縮した。残渣をトルエン(10mL×2)で共沸し、得られたアルデヒド体(1.4gの内、1.2g)をジクロロメタン(5.0mL)に溶解し、0℃でトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート(505μL)及び2,6-ルチジン(433μL)を加え、1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5.0mL)を加え分液し、有機層を水(5.0mL)、飽和食塩水(5.0mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(33%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。

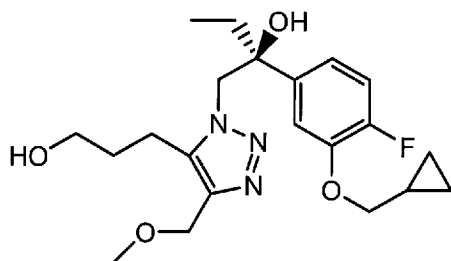
メチルトリフェニルホスホニウムブロミド(179mg)をTHF(1.0mL)に懸濁し、0℃でNaHMDSのTHF溶液(1.0M, 500μL)を加え、同温度で30分攪拌した。-78℃に冷却し、前反応で得られたトリメチルシリル体(1.1gのうち180mg)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に酢酸(200μL)を加え、減圧濃縮した。残渣を10%酢酸エチル/ヘキサン溶液(10mL)に懸濁し、不溶物を濾過し、10%酢酸エチ

ル/ヘキサン溶液(50mL)で洗浄後、合一した濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(17%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物をTHF(1.0mL)に溶解し、TBAFのTHF溶液(1.0M, 1.0mL)を加え室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%メタノール/クロロホルム)で精製することで、標記化合物(45mg)を無色油状物質として得た。

[0268] 参考例86

(S)-2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)-1-(5-(3-ヒドロキシプロピル)-4-(メトキシメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール

[0269] [化54]

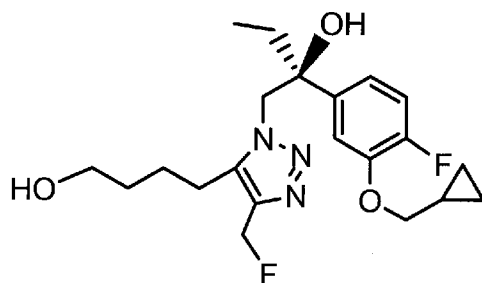


[0270] 参考例81で得られた(S)-1-(5-(4-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)ブチル)-4-(ヒドロキシメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)ブタン-2-オール(300mg)をTHF(2.0mL)に溶解し、水素化ナトリウム(55%, 40mg)を加え0°Cで10分攪拌した。反応液にヨウ化メチル(32μL)を加え室温で1.5時間攪拌した。反応液に水(10mL)を加え、酢酸エチル(10mL)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(50%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物をTHF(1.0mL)に溶解し、TBAFのTHF溶液(1.0M, 1.0mL)を加え室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%メタノール/クロロホルム)で精製することで、標記化合物(105mg)を無色油状物質として得た。

[0271] 参考例87

(S)-4-(1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル)-4-(フルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)ブタン-1-オール

[0272] [化55]



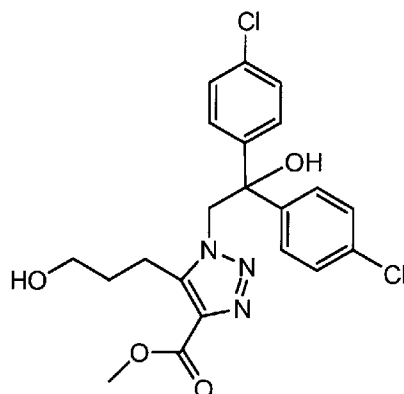
[0273] 参考例81で得られた(S)-1-(5-(4-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)ブチル)-4-(ヒドロキシメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)ブタン-2-オール(300mg)をジクロロメタン(2.0mL)に溶解し、トリエチルアミン(96 $\mu$ L)及び塩化メタンスルホン(39 $\mu$ L)を加え、室温で30分撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5.0mL)を加え分液した。有機層を水(2.0mL)、飽和食塩水(2.0mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をTHF(1.0mL)に溶解し、TBAFのTHF溶液(1.0M、2.88mL)を加え50 $^{\circ}$ Cで1時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%メタノール/クロロホルム)で精製することで、標記化合物(100mg)を無色油状物質として得た。

[0274] 参考例88

メチル1-(2,2-ビス(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-5-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート

[0275]

[化56]

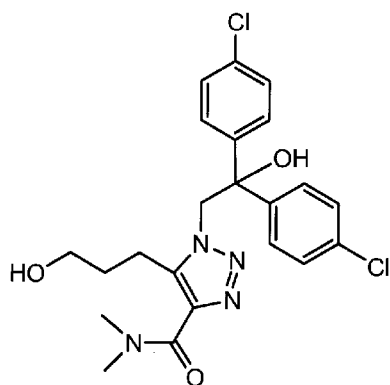


[0276] 参考例9で得られたメチル6-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ヘキス-2-イノエート(427mg)と参考例62で得られた2-アジド-1,1-ビス(4-クロロフェニル)エタノール(466mg)をトルエン(7.0mL)に溶解し、クロロ(ペンタメチルシクロペンタジエニル)(シクロオクタジエン)ルテニウム(II)(57mg)を加え、80℃で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(33%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物(650mg)の内、一部(200mg)をTHF(1.0mL)に溶解し、TBAFのTHF溶液(1.0M、1.0mL)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%メタノール/クロロホルム)で精製することで、標記化合物(140mg)を無色油状物質として得た。

[0277] 参考例89

1-(2,2-ビス(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-5-(3-ヒドロキシプロピル)-N,N-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミドの合成

[0278] [化57]



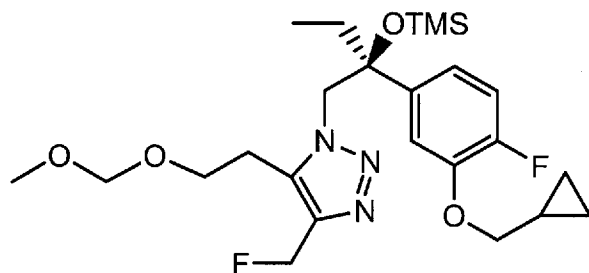
[0279] 参考例9で得られたメチル6-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ヘキス-2-イノエート(427mg)と参考例62で得られた2-アジド-1,1-ビス(4-クロロフェニル)エタノール(466mg)をトルエン(7.0mL)に溶解し、クロロ(ペンタメチルシクロペンタジエニル)(シクロオクタジエン)ルテニウム(II)(57mg)を加え、80℃で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(33%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物(650mg)の内、一部(150mg)をメタノール(600 $\mu$ L)、水(100 $\mu$ L)に懸濁し、水酸化ナトリウム水溶液(4.0M, 203 $\mu$ L)を加え、50℃で2時間攪拌した。反応液を放冷後、塩酸(1.0M, 1.0mL)を加え酸性にし、酢酸エチル(5.0mL)、水(3.0mL)を加え分液した。水層を酢酸エチル(3.0mL)で抽出した。合一した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた化合物(130mg)をDMF(2.0mL)に溶解し、EDC $\cdot$ HCl(68mg)、HOBt(42mg)を加え、ジメチルアミン水溶液(50%, 43mg)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水(2.0mL)を加え、酢酸エチル(3.0mL)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物(100mg)をTHF(500 $\mu$ L)に溶解し、TBAFのTHF溶液(1.0M, 500 $\mu$ L)を加え、1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%メタノール/クロロホルム)で精製することで、標記化合物(70mg)を無色油状物質として得た。

[0280] 参考例90

(S)-1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)-2-(トリメチルシリルオキシ)ブチル)-4-(フルオロメチル)-5-(3-(メトキシメトキシ)プロピル)-1H-1,2,3-トリアゾールの合成

[0281]

[化58]



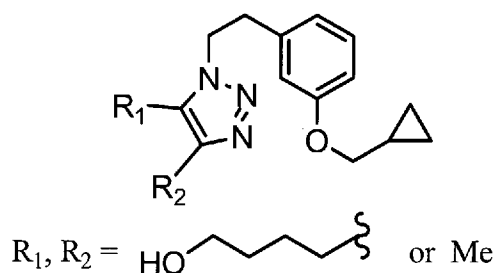
[0282] 参考例10で得られたメチル5-(メトキシメトキシ)ペント-2-イノエート(1.53g)と参考例34で得られた(S)-1-アジド-2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)ブタン-2-オール(2.07g)をトルエン(40mL)に溶解し、クロロ(ペンタメチルシクロペンタジエニル)(シクロオクタジエン)ルテニウム(II)(281mg)を加え、80℃で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(50%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物をTHF(25mL)に溶解し、水素化ホウ素リチウムのTHF溶液(2.0M, 8.8mL)を加え80℃で10時間攪拌した。反応液に飽和食塩水(30mL)を0℃で加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2.5%メタノール/クロロホルム)で精製した。得られたジオール体(1.73gの内、400mg)をジクロロメタン(4.0mL)に溶解し、トリエチルアミン(198 $\mu$ L)及び塩化メタンスルホニル(80 $\mu$ L)を加え室温で30分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5.0mL)を加え分液した。有機層を水(5.0mL)、飽和食塩水(5.0mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をTHF(2.0mL)に溶解し、TBAFのTHF溶液(1.0M, 5.0mL)を加え50℃で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(50%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物をジクロロメタン(1.2mL)に溶解し、0℃でトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート(64 $\mu$ L)、2,6-ルチジン(109 $\mu$ L)を加え、1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5.0mL)を加え分液した。有機層を水(5.0mL)、飽和食塩水(5.0mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(50%酢酸

エチル/ヘキサン)で精製することで、標記化合物(95mg)を無色油状物質として得た。

[0283] 参考例91

4-(1-(3-(シクロプロピルメトキシ)フェネチル)-4-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)ブタン-1-オール、及び4-(1-(3-(シクロプロピルメトキシ)フェネチル)-5-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタン-1-オール(混合物)の合成

[0284] [化59]



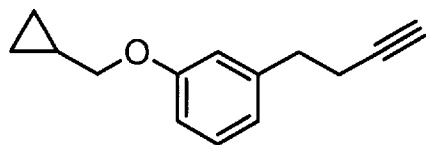
[0285] 文献(J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 22, 3779-3785 (2000))記載の方法で得られたtert-ブチル(ヘキス-5-イニルオキシ)ジメチルシラン(453mg)、参考例14から得られた1-(2-アジドエチル)-3-(シクロプロピルメトキシ)ベンゼン(320mg)をトルエン(10mL)に溶解し、120℃で96時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、DMF(7.0mL)を加え145℃で48時間加熱還流した。反応液を放冷後、酢酸エチル(20mL)、ヘキサン(20mL)及び水(20mL)を加え分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(25%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた位置異性体混合物(279mg)をTHF(1.0mL)に溶解し、TBAFのTHF溶液(1.0M, 1.0mL)を加え、50℃で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%メタノール/酢酸エチル)で精製し、標記化合物(188mg)を無色油状物質として得た。

[0286] 参考例92

1-(ブト-3-イニル)-3-(シクロプロピルメトキシ)ベンゼンの合成

[0287]

[化60]



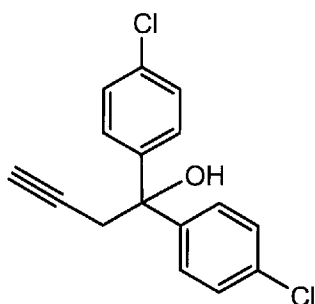
[0288] 容易に入手可能な3-(ヒドロキシメチル)フェノール(1.0g)をDMF(8.0mL)に溶解し、炭酸カリウム(2.21g)及びブロモメチルシクロプロパン(1.2g)を加え、100℃で5時間攪拌した。反応液を放冷後、水(20mL)を加え、酢酸エチル(20mL)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(25%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られたモノアルコール体をTHF(20mL)に溶解し、四臭化炭素(3.29g)及びトリフェニルホスフィン(2.6g)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣にヘキサン(10mL)、酢酸エチル(1.0mL)を加えた。生じた固体を濾去し、10%酢酸エチル/ヘキサン(30mL)で洗浄後、合一した濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。

[0289] 1-トリメチルシリル-1-プロピン(1.38mL)をTHF(7.0mL)に溶解し、氷冷下、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(2.68M, 3.48mL)を滴下し、0℃で3時間攪拌した。前反応で得られたブロモ体のTHF(3.0mL)溶液を反応液に滴下し、室温で10時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(20mL)を加え分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られたトリメチルシリル体をエタノール(4.0mL)に溶解し、水酸化ナトリウム(420mg)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水(20mL)を加え、酢酸エチル(20mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水(10mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(3%酢酸エチル/ヘキサン)で精製することで、標記化合物(660mg)を淡黄色油状物質として得た。

[0290] 参考例93

## 1, 1-ビス(4-クロロフェニル)プロト-3-イン-1-オール

[0291] [化61]



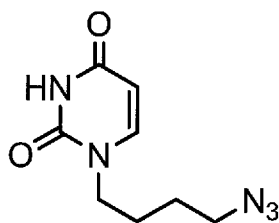
[0292] 容易に入手可能なエチル3-クロロプロパノエート(500mg)をTHF(6.0mL)に溶解し、0℃で4-クロロフェニルマグネシウムブロミドのTHF溶液(1.0M, 10.98mL)を滴下し、同温度で3時間撹拌した。反応液に0℃で飽和塩化アンモニウム水溶液(10mL)を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物(890mg)をDMF(10mL)に溶解し、酢酸ナトリウム(900mg)、ヨウ化ナトリウム(549mg)を加え、90℃で12時間撹拌した。反応液に水(20mL)、酢酸エチル(20mL)を加え分液した。有機層を水(10mL)、飽和食塩水(10mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物(198mg)をメチルアミンのメタノール溶液(40%, 2.0mL)に溶解し、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物(140mg)をジメチルスルホキシド(2.0mL)、トルエン(1.0mL)に溶解し、EDC・HCl(270mg)、ピリジン(38μL)、トリフルオロ酢酸(20μL)を加え、室温で1時間撹拌した。水(5.0mL)、酢酸エチル(5.0mL)を加え分液した。有機層を水(5.0mL)、飽和食塩水(5.0mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をメタノール(2.0mL)に溶解し、文献(Eur. J. Org. Chem., 5, 821-832(2003))記載の方法で得られたジメチル1-ジアゾ-2-オキソプロピルホスホネート(108mg)及び炭酸カリウム(130mg)を

加え、室温で3時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣に水(10mL)を加え、酢酸エチル(10mL)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%酢酸エチル/ヘキサン)で精製することで、標記化合物(80mg)を淡黄色油状物質として得た。

[0293] 参考例94

1-(4-アジドブチル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの合成

[0294] [化62]



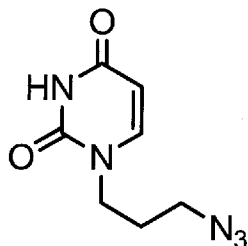
[0295] 文献(J. Med. Chem., 49, 4183-4195(2006))記載の方法で得られた1-(4-ヒドロキシブチル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(2.1g)をピリジン(50mL)に溶解し、塩化メタンスルホニル(900 $\mu$ L)を加え、室温で30分撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%メタノール/クロロホルム)で精製した。得られた化合物をDMF(50mL)に溶解した。アジ化ナトリウム(1.57g)を加え、50℃で10時間撹拌した。反応液に水(50mL)を加え、酢酸エチル(50mL)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2.5%メタノール/クロロホルム)で精製することで、標記化合物(1.43g)を無色油状物質として得た。

[0296] 参考例95

1-(3-アジドプロピル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの合成

[0297]

[化63]

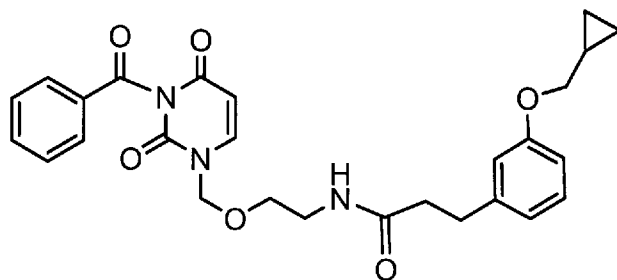


[0298] 文献(J. Med. Chem., 49, 4183-4195 (2006))記載の方法で得られた1-(4-ヒドロキシプロピル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(2.0g)から参考例94の方法に準じて合成することで、標記化合物(1.21g)を淡黄色油状物質として得た。

[0299] 参考例96

N-(2-((3-ベンゾイル-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)エチル)-3-(3-(シクロプロピルメトキシ)フェニル)プロパンアミドの合成

[0300] [化64]



[0301] 容易に入手可能な3-ヒドロキシベンズアルデヒド(1.0g)をDMF(8.0mL)に溶解し、クロロメチルシクロプロパン(794 $\mu$ L)、炭酸カリウム(2.26g)及びヨウ化ナトリウム(123mg)を加え、90℃で6時間攪拌した。反応液を放冷後、水(50 mL)を加え、トルエン(50mL)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。

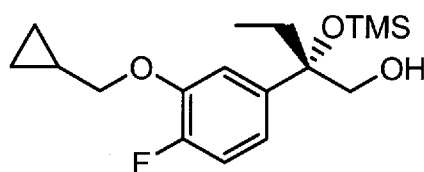
水素化ナトリウム(55%in oil、220mg)をTHF(3.0mL)に懸濁し、氷冷下、トリエチルホスホノアセテート(991 $\mu$ L)を滴下し、0℃で1時間攪拌した。前反応で得られたアルデヒド体(1.1gの内、870mg)のTHF(3.0mL)溶液を0℃で滴下し

、室温で3時間撹拌した。反応液に水(20mL)を加え、酢酸エチル(20mL)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物をメタノール(20mL)に溶解し、10%パラジウム-炭素(2.0g)を加え、水素雰囲気下室温で2時間撹拌した。不溶物を濾去し、メタノール(50mL)で洗浄後、合一した濾液を減圧濃縮した。残渣をエタノール(1.6mL)、水(1.6mL)に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液(4.0M, 3.2mL)を加え、50°Cで2時間撹拌した。塩酸(2.0M, 10mL)で酸性にし、反応液を減圧濃縮した。残渣に水(20mL)を加え、酢酸エチル(20mL)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られたカルボン酸(285mg)をDMF(7.0mL)に溶解し、EDC・HCl(370mg)、HOBt(209mg)及び文献(J. Heterocyclic Chem. 18, 947-951(1981))記載の方法で得られた1-((2-アミノエトキシ)メチル)ピリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオン(240mg)を加え、室温で10時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2.5%メタノール/クロロホルム)で精製した。得られた化合物をジクロロメタン(3.0mL)に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(595  $\mu$ L)、塩化ベンゾイル(244  $\mu$ L)を加え室温で2時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)を加え、クロロホルム(10mL)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1.5%メタノール/クロロホルム)で精製することで、標記化合物(350mg)を無色油状物質として得た。

[0302] 参考例97

(S)-2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)-2-(トリメチルシリルオキシ)ブタン-1-オール

[0303] [化65]

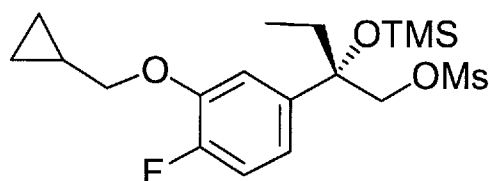


[0304] 参考例33で得られた(S)-2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)ブタン-1,2-ジオール(129mg)をジクロロメタン(1.5mL)に溶解し、2,6-ルチジン(291  $\mu$ L)及びトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート(300  $\mu$ L)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水(20mL)を加え、酢酸エチル(20mL)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物をTHF(1.5mL)、水(300  $\mu$ L)に溶解し、酢酸(300  $\mu$ L)を加え、室温で3.5時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5.0mL)で中和し、酢酸エチル(10mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水(5.0mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2.5%酢酸エチル/ヘキサン)で精製することで、標記化合物(96mg)を無色油状物質として得た。

[0305] 参考例98

(S)-2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)-2-(トリメチルシリルオキシ)ブチルメタンスルホネートの合成

[0306] [化66]

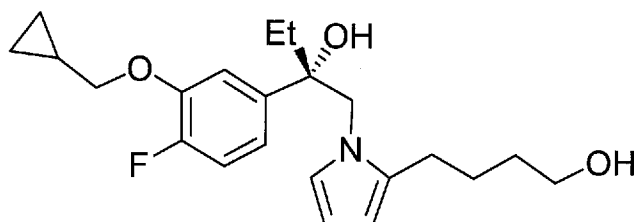


[0307] 参考例97で得られた(S)-2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)-2-(トリメチルシリルオキシ)ブタン-1-オール(327mg)をジクロロメタン(4.0mL)に溶解し、0℃でトリエチルアミン(181  $\mu$ L)及び塩化メタンスルホニル(85  $\mu$ L)を加え室温で30分攪拌した。反応液に水(10mL)を加え、酢酸エチル(15mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水(10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することで、標記化合物(405mg)を無色油状物質として得た。

[0308] 参考例99

(S)-4-(1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル)-1H-ピロール2-イル)ブタン-1-オール

[0309] [化67]



[0310] 塩化メチルマグネシウムのTHF溶液 (3.0M, 6.67mL) をトルエン (20mL) に溶解し、0℃でピロール (1.66g) をゆっくり滴下し50℃で1時間攪拌した。反応液にγ-ブチロラクトン (0.762mL) のトルエン (20mL) 溶液を加え105℃で1.5時間攪拌した。反応液を放冷後、飽和塩化アンモニウム水 (50mL) を加え、THF (150mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (30mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3%メタノール/クロロホルム) で精製した。得られた濃紫色油状物質 (1.10g) をトルエン (5.0mL×3) で共沸した。

[0311] 塩化アルミニウム (2.87g) をジクロロメタン (100mL) に懸濁し、0℃でボラン-tert-ブチルアミン複合体 (3.75g) をゆっくり加え0℃で20分攪拌した。反応液に0℃でトルエン共沸した濃紫色油状物質 (1.10g) のジクロロメタン (5.0mL) 溶液を滴下し、0℃で1.5時間攪拌した。反応液に0℃で水 (10mL) をゆっくり滴下し、室温で希塩酸水 (30mL) を加え、ガスの発生が終わるまで (30分) 室温で攪拌した。THF (100mL×3) で抽出し、有機層を飽和食塩水 (50mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2%メタノール/クロロホルム) で精製した。

[0312] 得られた淡黄色油状物質 (345mg) をDMF (6.0mL) に溶解し、イミダゾール (371mg) 及びtert-ブチルジメチルシリルクロリド (411mg) を加え室温で1時間攪拌した。反応液に水 (10mL) を加え、酢酸エチル (15mL) で抽出した

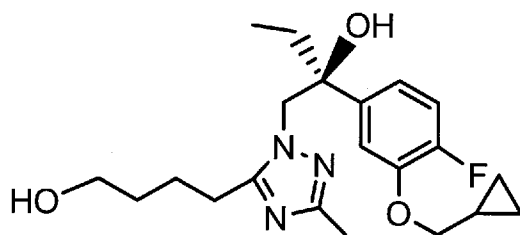
。有機層を水（10mL）、飽和食塩水（10mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（15%酢酸エチル/ヘキサン）で精製した。得られた淡黄色油状物質（577mgの内、253mg）をトルエン（5.0mL×3）で共沸した後、DMF（4.0mL）に溶解し、0℃で水素化ナトリウム（55%, 52mg）を加え50℃で30分撹拌した。反応液に参考例98で得られた(S)-2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)-2-(トリメチルシリルオキシ)ブチルメタンスルホネート（405mg）のDMF（3.0mL）を0℃に加え、室温で12時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水（4.0mL）を加え、50%酢酸エチル/ヘキサン（10mL）で抽出した。有機層を水（5.0mL）、飽和食塩水（5.0mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（10%酢酸エチル/ヘキサン）で精製した。

[0313] 得られた橙色油状物質（153mg）をTHF（1.0mL）に溶解し、TBAFのTHF溶液（1.0M, 0.465mL）を加え室温で30分、50℃で30分撹拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（50%酢酸エチル/ヘキサン）で精製することで、標記化合物（110mg）を淡黄色油状物質として得た。

[0314] 参考例100

(S)-4-(1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル)-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ブタン-1-オール  
の合成

[0315] [化68]



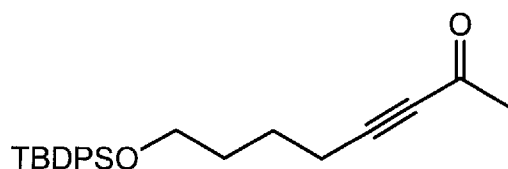
[0316] 文献(SynLett, 20, 3160-3162(2005))記載の方法で得られた5-(tert-ブチ

ルジフェニルシリルオキシ)ペンタンニトリル(3.0g)、アセトヒドラジド(222mg)、炭酸カリウム(207mg)をn-ブタノール(6.0mL)に溶解し、スチール封管中、150°Cで3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(3%メタノール/クロロホルム)で精製した。得られた化合物をDMF(4.0mL)に溶解し、水素化ナトリウム(55%in oil、110mg)を0°Cに加え、室温で1時間攪拌した。反応液に参考例98で得られた(S)-2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)-2-(トリメチルシリルオキシ)ブチルメタンサルホネート(500mg)を加え、60°Cで4時間攪拌した。反応液に水(10mL)を加え、酢酸エチル(10mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水(10mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(25%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物をTHF(1.0mL)に溶解し、TBAFのTHF溶液(1.0M, 1.0mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(3%メタノール/クロロホルム)で精製することで、標記化合物(120mg)を無色油状物質として得た。

[0317] 参考例101

8-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)オクト-3-イン-2-オンの合成

[0318] [化69]



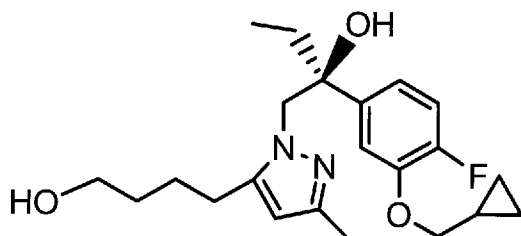
[0319] 文献(Tetrahedron, 61(5), 1127-1140(2005))記載の方法で得られたtert-ブチル(ヘキス-5-イニルオキシ)ジフェニルシラン(1.5g)をTHF(20mL)に溶解し、-78°Cでn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(2.77M, 1.69mL)を滴下し、-78°Cで10分攪拌した。N-メトキシ-N-メチルアセトアミド(478μL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(10mL)を加え、酢酸エチル(10mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水(10mL)で洗浄後、減圧濃縮し

た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%酢酸エチル/ヘキサン)で精製することで、標記化合物(1.52g)を無色油状物質として得た。

[0320] 参考例102

(S)-4-(1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ブタン-1-オール

[0321] [化70]



[0322] 参考例97で得られた(S)-2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)-2-(トリメチルシリルオキシ)ブタン-1-オール(300mg)をトルエン(2.1mL)、DMSO(2.4mL)に溶解し、EDC・HCl(520mg)、ピリジン(65 $\mu$ L)及びトリフルオロ酢酸(30 $\mu$ L)を加え室温で1時間攪拌した。反応液に水(10mL)を加え、酢酸エチル(10mL)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮後、トルエン(5.0mL $\times$ 3)で共沸した。残渣をメタノール(2.4mL)に溶解し、0 $^{\circ}$ Cでtert-ブチルカーバゼート(250mg)のメタノール(2.4mL)溶液を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸(60 $\mu$ L)、水素化ホウ素シアノナトリウム(300mg)を加え、室温で1時間、50 $^{\circ}$ Cで1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水(10mL)を加え、酢酸エチル(10mL)で抽出した。有機層を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物を塩化水素-ジオキサン溶液(4.0M, 3.0mL)に溶解し、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、トルエン(2.0mL $\times$ 3)で共沸した。エタノール(2.0mL)に溶解し、参考例101で得られた8-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)オクト-3-イン-2-オン(203mg)、トリエチルアミン(68 $\mu$ L)及び酢酸(84 $\mu$ L)を加え、90 $^{\circ}$ Cで3時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(16%酢酸エチル/ヘキサン)

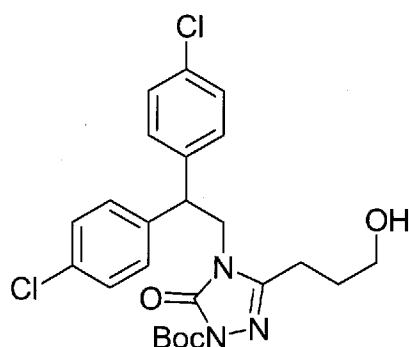
で精製した。

[0323] 得られた化合物をTHF (1.0mL)に溶解し、TBAFのTHF溶液 (1.0M, 1.0mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2.5%メタノール/クロロホルム)で精製することで、標記化合物 (71mg)を無色油状物質として得た。

[0324] 参考例103

tert-ブチル4-(2,2-ビス(4-クロロフェニル)エチル)-3-(3-ヒドロキシプロピル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-カルボキシレート  
の合成

[0325] [化71]



[0326] 文献 (J. Am. Chem. Soc., 105, 3183-3188 (1983)) 記載の方法で得られた 2,2-ビス(4-クロロフェニル)エタンアミン (320mg) をトルエン (6.5mL) に溶解し、トリエチルアミン (335  $\mu$ L) を加え 0°C に冷却した。反応液にトリホスゲン (132mg) を加え、0°C で 1.5 時間攪拌した。生じた析出物を濾去し、トルエン (10mL  $\times$  5) で洗浄後、合一した濾液を減圧濃縮した。残渣をトルエン (6.0mL) に溶解した。

[0327] 容易に入手可能な 4-ヒドロキシブタンヒドラジド (709mg) を DMF (20mL) に溶解し、イミダゾール (817mg) 及び tert-ブチルジフェニルシリルクロリド (1.7 mL) を加え室温で 2 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸ナトリウム水溶液 (60mL) を加え、酢酸エチル (100mL) で抽出した。有機層を水 (100mL  $\times$  2) 及び飽和食塩水 (100mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70%酢酸エチル/ヘキ

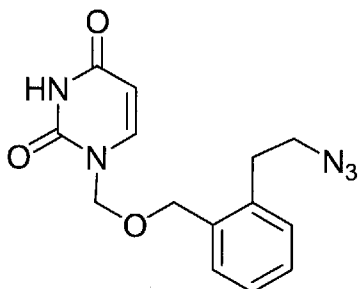
サン)で精製した。得られた化合物(1.29g)の内、一部(513mg)をアセトニトリル(6.5mL)に溶解し、トリエチルアミン(251  $\mu$ L)及び前記残渣のトルエン溶液を加え、50°Cで3時間攪拌した。反応液に水(20mL)を加え、酢酸エチル(20mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水(10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(60%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物(179mg)をジオキサン(2.5mL)に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液(4.0M, 2.5mL)を加え、100°Cで5時間加熱還流した。反応液を放冷後、塩酸(6.0M, 1.7mL)で中和し、酢酸エチル(15mL  $\times$  2)で抽出した。有機層を飽和食塩水(10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%メタノール/クロロホルム)で精製した。得られた化合物(92mg)をDMF(500  $\mu$ L)に溶解し、イミダゾール(32mg)及びtert-ブチルジフェニルシリルクロリド(66  $\mu$ L)を加え室温で1.5時間攪拌した。反応液に水(5.0mL)を加え、酢酸エチル(10mL)で抽出した。有機層を水(5.0mL  $\times$  2)及び飽和食塩水(5.0mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(60%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物(120mg)をジクロロメタン(2.0mL)に溶解し、トリエチルアミン(53  $\mu$ L), N,N-ジメチルアミノ-4-ピリジン(4.6mg)及び二炭酸-ジ-tert-ブチル(62mg)を加え室温で14時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物(131mg)をTHF(1.0mL)に溶解し、TBAFのTHF溶液(1.0M, 270  $\mu$ L)を加え50°Cで1.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%メタノール/クロロホルム)で精製することで、標記化合物(77mg)を泡状物質として得た。

[0328] 参考例104

1-((2-(2-アジドエチル)ベンジルオキシ)メチル)ピリミジン-2,4-(1H,3H)-ジオンの合成

[0329]

[化72]



[0330] 文献 (J. Org. Chem., 52, 1027-1035 (1987)) 記載の方法で得られた2-(2-(ヒドロキシメチル)フェニル)エタノール (11.5g) をピリジン (300mL) に溶解し、tert-ブチルジフェニルシリルクロリド (20.3mL) を加え室温で2時間攪拌した。反応液にメタノール (20mL) を加え減圧濃縮した後、残渣に水 (200mL) を加え、酢酸エチル (200mL) で抽出した。有機層を水 (150mL)、飽和食塩水 (150mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をトルエン (30mL×3) で共沸した後、ジクロロメタン (250mL) に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (31.6mL) 及びクロロメチルメチルエーテル (6.89mL) を加え室温で12時間攪拌した。反応液にメタノール (20mL) を加え減圧濃縮した後、残渣に水 (150mL) を加え、酢酸エチル (200mL) で抽出した。有機層を水 (150mL)、飽和食塩水 (150mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5%酢酸エチル/ヘキサン) で精製した。得られた無色油状物質 (14.6g) をジクロロメタン (300mL) に溶解し、0℃でBCl<sub>3</sub>のジクロロメタン溶液 (1.0M, 11.2mL) をゆっくり加え室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣をDCE (300mL) に溶解し、文献 (Nucleosides & Nucleotides, 4, 565-585 (1985)) 記載の方法で得られた2,4-ビス(トリメチルシリルオキシ)ピリミジン (10.3g) 及びヨウ素 (886mg) を加え93℃で1.5時間加熱還流した。反応液を放冷後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液 (100mL) 及び水 (500mL) を加え、酢酸エチル (600mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィー（1%メタノール/クロロホルム）で精製した。

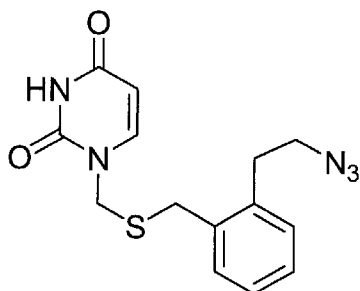
[0331] 得られた無色泡状物質（7.47g）をTHF（100mL）に溶解し、TBAFのTHF溶液（1.0M, 15.2mL）を加え室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（5%メタノール/クロロホルム）で精製した。

[0332] 得られた白色固体（3.93g）をピリジン（70mL）に溶解し、塩化メタンスルホニル（1.20mL）を加え室温で1時間攪拌した。反応液にメタノール（5.0mL）を加え減圧濃縮した後、残渣に水（50mL）を加え、酢酸エチル（100mL）で抽出した。有機層を飽和食塩水（50mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（4%メタノール/クロロホルム）で精製した。得られた無色泡状物質（3.90g）をDMF（60mL）に溶解し、アジ化ナトリウム（1.07g）を加え70℃で2時間攪拌した。反応液に水（100mL）を加え、酢酸エチル（100mL）で抽出した。有機層を水（100mL×2）、飽和食塩水（100mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮することで、標記化合物（3.28g）を無色油状物質として得た。

[0333] 参考例105

1-((2-(2-アジドエチル)ベンジルチオ)メチル)ピリミジン-2,4-(1H,3H)-ジオンの合成

[0334] [化73]



[0335] 文献（J. Org. Chem., 52, 1027-1035(1987)）記載の方法で得られた2-(2-(ヒドロキシメチル)フェニル)エタノール（1.62g）をピリジン（30mL）に溶

解し、tert-ブチルジフェニルシリルクロリド (2.77mL) を加え室温で2時間攪拌した。反応液にメタノール (5.0mL) を加え減圧濃縮した後、残渣に水 (50mL) を加え、酢酸エチル (50mL) で抽出した。有機層を水 (50mL)、飽和食塩水 (50mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20%酢酸エチル/ヘキサン) で精製した。得られた無色ガム状物質 (1.86g) をTHF (20mL) に溶解し、トリフェニルホスフィン (1.87g) 及び四臭化炭素 (2.36g) を加え室温で30分攪拌した。反応液に生じた不溶物を濾過し、酢酸エチル (50mL×3) で洗浄した後、合一した濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5%酢酸エチル/ヘキサン) で精製した。

[0336] 得られた淡黄色ガム状物質 (2.27g) をDMF (20mL) に溶解し、炭酸カリウム (2.0g)、チオ酢酸 (680  $\mu$ L) を加え室温で30分攪拌した。反応液に水 (50mL) を加え、酢酸エチル (50mL) で抽出した。有機層を水 (50mL×3)、飽和食塩水 (50mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をメタノール (12mL)、THF (3.0mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (443mg) を加え室温で30分攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (20mL) を加え、酢酸エチル (30mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (20mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をジクロロメタン (12mL) に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (2.14mL) 及びクロロメチルメチルエーテル (780  $\mu$ L) を加え室温で5時間攪拌した。反応液に水 (20mL) を加え、酢酸エチル (30mL) で抽出した。有機層を水 (15mL)、飽和食塩水 (15mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5%酢酸エチル/ヘキサン) で精製した。

[0337] 得られた無色油状物質 (745mg) をジクロロメタン (1.6mL) に溶解し、0°C でBCl<sub>3</sub>のジクロロメタン溶液 (1.0M, 550  $\mu$ L) をゆっくり加え室温で1.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣をDCE (16mL) に溶解し、文献 (Nucleosides & Nucleotides, 4, 565-585(1985)) 記載の方法で得られた2,4-ビス

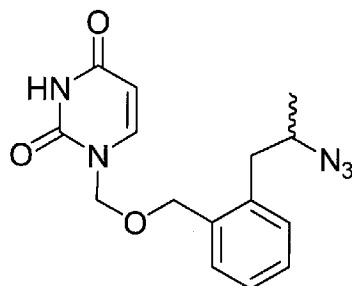
(トリメチルシリルオキシ)ピリミジン (635mg) 及びヨウ素 (16mg) を加え93℃で48時間加熱還流した。反応液を放冷後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液 (10mL) 及び水 (50mL) を加え、酢酸エチル (60mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70%酢酸エチル/ヘキサン) で精製した。得られた淡黄色ガム状物質 (381mg) をTHF (4.0mL) に溶解し、TBAFのTHF溶液 (1.0M, 1.0mL) を加え室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5%メタノール/クロロホルム) で精製した。

[0338] 得られた無色ガム状物質 (200mg) をピリジン (4.0mL) に溶解し、塩化メタンスルホニル (63  $\mu$ L) を加え室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をトルエン (5.0mL  $\times$  1) で共沸した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (3%メタノール/クロロホルム) で精製した。得られた淡黄色ガム状物質 (221mg) をDMF (4.0mL) に溶解し、アジ化ナトリウム (117mg) を加え55℃で16時間攪拌した。反応液に水 (10mL) を加え、酢酸エチル (15mL) で抽出した。有機層を水 (10mL  $\times$  2)、飽和食塩水 (10mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70%酢酸エチル/ヘキサン) で精製することで、標記化合物 (183mg) を白色固体として得た。

[0339] 参考例106

1-((2-(2-アジドプロピル)ベンジルオキシ)メチル)ピリミジン-2,4-(1H,3H)-ジオンの合成

[0340] [化74]



- [0341] 文献 (J. Org. Chem., 52, 1027-1035 (1987)) 記載の方法で得られた2-(2-(ヒドロキシメチル)フェニル)エタノール (3.88g) をピリジン (40mL) に溶解し、tert-ブチルジフェニルシリルクロリド (6.63mL) を加え室温で2時間攪拌した。反応液にメタノール (5.0mL) を加え減圧濃縮した後、残渣に水 (50mL) を加え、酢酸エチル (50mL) で抽出した。有機層を水 (50mL)、飽和食塩水 (50mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20%酢酸エチル/ヘキサン) で精製した。得られた無色ガム状物質 (5.30g) をジクロロメタン (30mL) に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (5.92mL) 及びクロロメチルメチルエーテル (2.07mL) を加え室温で14時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水 (50mL) を加え、酢酸エチル (90mL) で抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水 (50mLx3)、飽和食塩水 (50mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10%酢酸エチル/ヘキサン) で精製した。
- [0342] 得られた無色油状物質 (5.62g内、1.74g) をTHF (5.0mL) に溶解し、TBAFのTHF溶液 (1.0M, 5.0mL) を加え室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50%酢酸エチル/ヘキサン) で精製した。得られた無色油状物質 (771mgの内、393mg) をトルエン (4.0mL)、DMSO (4.0mL) に溶解し、ピリジン (243  $\mu$ L)、トリフルオロ酢酸 (111  $\mu$ L) 及びEDC  $\cdot$  HCl (1.15g) を加え室温で1時間攪拌した。反応液に水 (20mL) を加え、酢酸エチル (20mL) で抽出した。有機層を水 (15mL)、飽和食塩水 (10mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をトルエン (5.0mLx3) で共沸した後、ジエチルエーテル (10mL) に溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}$  でヨウ化メチルマグネシウムのジエチルエーテル溶液 (3.0M, 1.0mL) を加え $-78^{\circ}\text{C}$  で2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水 (10mL) を加え室温で30分攪拌した後、酢酸エチル (15mL) で抽出した。有機層を水 (15mL) 及び飽和食塩水 (10mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40%酢酸エチル/ヘキサン

)で精製した。

[0343] 得られた無色油状物質(300mg)をアセトニトリル(5.0mL)に溶解し、トリエチルアミン(400  $\mu$ L)、DMAP(35mg)及び無水安息香酸(485mg)を加え50°Cで1時間攪拌した。反応液にメタノール(5.0mL)を加え室温で30分攪拌した後、減圧濃縮した。残渣に水(10mL)を加え、酢酸エチル(15mL)で抽出した。有機層を水(10mL)及び飽和食塩水(10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(15%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた無色油状物質(390mg)をジクロロメタン(1.0mL)に溶解し、0°Cで $\text{BCl}_3$ のジクロロメタン溶液(1.0M, 410  $\mu$ L)をゆっくり加え室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣をDCE(12mL)に溶解し、文献(Bailey, S. et al. *Nucleosides & Nucleotides*, 4, 565-585(1985))記載の方法で得られた2,4-ビス(トリメチルシリルオキシ)ピリミジン(477mg)及びヨウ素(12mg)を加え93°Cで3.0時間加熱還流した。

[0344] 反応液を放冷した後、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液(10mL)及び水(40mL)を加え、酢酸エチル(40mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(85%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。

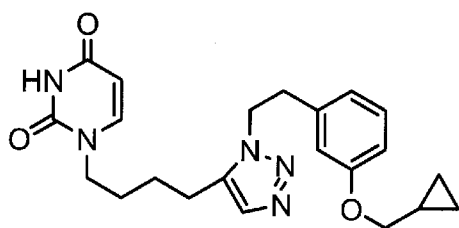
[0345] 得られた無色ガム状物質(220mg)をメタノール(3.0mL)に溶解し、ナトリウムメトキシド(61mg)を加え45°Cで12時間攪拌した。塩酸(6.0M, 約9滴)で中和後、反応液を減圧濃縮した。残渣をトルエン(5.0mL)で共沸した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(4%メタノール/クロロホルム)で精製した。得られた無色ガム状物質(148mg)をピリジン(3.0mL)に溶解し、塩化メタンスルホニル(44  $\mu$ L)を加え室温で3.5時間攪拌した。反応液にメタノール(1.0mL)を加え減圧濃縮し、残渣をトルエン(5.0mL  $\times$  2)で共沸した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%メタノール/クロロホルム)で精製した。得られた無色ガム状物質(180mg)をDMF(4.0mL)に溶解し、アジ化ナトリウム(96mg)を加え70°Cで3時間攪拌した。反応液に水(10mL)を

加え、酢酸エチル（10mL）で抽出した。有機層を水（10mL×2）、飽和食塩水（10mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（75%酢酸エチル/ヘキサン）で精製して標記化合物（148mg）を無色ガム状物質として得た。

[0346] 実施例1

1-(4-(1-(3-(シクロプロピルメトキシ)フェネチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの合成

[0347] [化75]



[0348] 参考例2で得られた1-(ヘキス-5-イニル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(48mg)と、参考例14で得られた1-(2-アジドエチル)-3-(シクロプロピルメトキシ)ベンゼン(65mg)を1,4-ジオキサン(2.5mL)に溶解し、クロロ(ペンタメチルシクロペンタジエニル)(シクロオクタジエン)ルテニウム(II)(9.5mg)加え、60℃で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%メタノール/クロロホルム)で精製することで、標記化合物(90mg、収率88%)を泡状物質として得た。

[0349]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) :

0.29-0.35 (2H, m), 0.60-0.67 (2H, m), 1.16-1.24 (1H, m), 1.38-1.49 (2H, m), 1.55-1.66 (2H, m), 2.28 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.18 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.65 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.71 (2H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.41 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 5.70 (1H, dd,  $J=2.2, 7.8\text{Hz}$ ), 6.52 (1H, t,  $J=1.9\text{Hz}$ ), 6.61 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.76 (1H, dd,  $J=1.6, 7.3\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.17 (1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.37 (1H, s), 8.41 (1H, brs)

[0350] 実施例2~118はそれぞれ、以下の表に示すアルキンとアジドから実施例1の方法に準じて合成した。

## [0351] 実施例2

1-((2-(1-(3-(シクロプロピルメトキシ)フェネチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)エトキシ)メチル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

## [0352] 実施例3

1-(2-((1-(3-(シクロプロピルメトキシ)フェネチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)メトキシ)エチル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

## [0353] 実施例4

1-(3-(1-(3-(シクロプロピルメトキシ)フェネチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)ベンジル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

## [0354] 実施例5

1-(3-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェネチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)プロピル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

## [0355] 実施例6

1-(3-(1-(2-(シクロプロピルメトキシ)フェネチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)プロピル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

## [0356] 実施例7

1-(3-(1-(2-(シクロブチルメトキシ)フェネチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)プロピル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

## [0357] 実施例8

1-(3-(1-(2-(シクロペンチルオキシ)フェネチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)プロピル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

## [0358] 実施例9

(R)-1-(4-(1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)フェニル)プロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

## [0359] 実施例10

(R)-1-((2-(1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)フェニル)プロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)エトキシ)メチル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

## [0360] 実施例11

(R)-1-(4-(1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)フェニル)ブチル)-1H-1, 2, 3-  
-トリアゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0361] 実施例12

(R)-1-((2-(1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)フェニル)ブチル)-1H-1, 2,  
3-トリアゾール-5-イル)エトキシ)メチル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0362] 実施例13

(S)-1-(4-(1-(1-(3-(シクロプロピルメトキシ)フェニル)プロパン-2-イル)  
-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0363] 実施例14

(S)-1-(4-(1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)-2-ヒ  
ドロキシブチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2, 4(1H  
, 3H)-ジオン

[0364] 実施例15

(S)-1-((2-(1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)-2-  
ヒドロキシブチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)エトキシ)メチル)ピリミ  
ジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0365] 実施例16

(S)-1-(4-(1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)-2-ヒ  
ドロキシブチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)-4-メチルペンチル)ピリミ  
ジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0366] 実施例17

(S)-1-(3-(1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)-2-ヒ  
ドロキシブチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)ベンジル)ピリミジン-2, 4(  
1H, 3H)-ジオン

[0367] 実施例18

(S)-1-(4-(1-(2-ヒドロキシ-2-(3-イソブトキシフェニル)ブチル)-1H-1, 2,  
3-トリアゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0368] 実施例19

(S)-1-(4-(1-(2-(3-(2,2-ジフルオロエトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシブチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

[0369] 実施例20

(S)-1-(4-(1-(2-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)-2-ヒドロキシブチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

[0370] 実施例21

(S)-1-((2-(1-(2-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)-2-ヒドロキシブチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)エトキシ)メチル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

[0371] 実施例22

(S)-1-(4-(1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシブチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

[0372] 実施例23

(S)-1-((2-(1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシブチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)エトキシ)メチル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

[0373] 実施例24

(S)-1-(4-(1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシプロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

[0374] 実施例25

(S)-1-((2-(1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシプロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)エトキシ)メチル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

[0375] 実施例26

(R)-1-(4-(1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシプ

ロピル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) ブチル) ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0376] 実施例27

(S)-1-(4-(1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) ブチル) ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0377] 実施例28

1-(4-(1-((S)-2-(3-(R)-sec-ブトキシフェニル)-2-ヒドロキシブチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) ブチル) ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0378] 実施例29

1-(4-(1-((S)-2-(3-(S)-sec-ブトキシフェニル)-2-ヒドロキシブチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) ブチル) ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0379] 実施例30

(S)-1-(4-(1-(2-ヒドロキシ-2-(3-((1-メチルシクロプロピル)メトキシ)フェニル)ブチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) ブチル) ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0380] 実施例31

1-(4-(1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(3-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)フェニル)ブチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) ブチル) ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0381] 実施例32

(S)-1-(4-(1-(2-ヒドロキシ-2-(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)フェニル)ブチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) ブチル) ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0382] 実施例33

(S)-1-(4-(1-(2-(3-シクロブトキシフェニル)-2-ヒドロキシブチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) ブチル) ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0383] 実施例34

(S)-1-(4-(1-(2-(3-エトキシフェニル)-2-ヒドロキシブチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0384] 実施例35

1-(4-(1-((2S)-2-(3-(1-シクロプロピルエトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシブチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0385] 実施例36

(S)-1-(4-(1-(2-(3-(シクロブチルメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシブチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0386] 実施例37

(S)-1-(4-(1-(2-ヒドロキシ-2-(3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル)ブチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0387] 実施例38

(S)-1-(4-(1-(2-(3-(ジシクロプロピルメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシブチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0388] 実施例39

1-((2-(1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシブチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)エトキシ)メチル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0389] 実施例40

1-(3-(1-(2, 2-ビス(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)プロピル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0390] 実施例41

1-(4-(1-(2, 2-ビス(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0391] 実施例42

1-(4-(1-(3-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0392] 実施例43

1-(4-(1-(2-(シクロプロピルメトキシ)ベンジル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0393] 実施例44

1-(4-(1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)フェニル)ブチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0394] 実施例45

1-(4-(1-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェネチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0395] 実施例46

1-(2-((1-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェネチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)メトキシ)エチル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0396] 実施例47

1-(3-(1-(2, 2-ジフェニルエチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)プロピル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0397] 実施例48

1-(3-(1-ベンズヒドリル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)プロピル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0398] 実施例49

1-(4-(1-ベンズヒドリル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0399] 実施例50

1-(3-(1-フェネチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)プロピル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0400] 実施例51

(S)-1-(4-(1-(2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル)-1H-1, 2, 3-ト

リアゾール-5-イル) ブチル) ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0401] 実施例52

(S)-1-(4-(1-(2-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル)-1H-1, 2, 3-  
トリアゾール-5-イル) ブチル) ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0402] 実施例53

1-(4-(1-(2, 2-ジフェニルエチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) ブチル)  
ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0403] 実施例54

1-(4-(1-(2-メトキシフェネチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) ブチル)  
ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0404] 実施例55

1-(4-(1-(3-メトキシフェネチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) ブチル)  
ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0405] 実施例56

1-(4-(1-(4-メトキシフェネチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) ブチル)  
ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0406] 実施例57

(S)-1-(4-(1-(2-(2-(シクロプロピルメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシプロ  
ピル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) ブチル) ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジ  
オン

[0407] 実施例58

1-(2-(1-(2, 2-ビス(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1H-1, 2, 3-ト  
リアゾール-5-イル) エチル) ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0408] 実施例59

(S)-1-(3-(1-(2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル)-1H-1, 2, 3-ト  
リアゾール-5-イル) プロピル) ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0409] 実施例60

1-(2-(1-(2, 2-ビス(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1H-1, 2, 3

-トリアゾール-5-イル) エチル) ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0410] 実施例61

1-(4-(1-フェネチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) ブチル) ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0411] 実施例62

1-((2-(1-ベンズヒドリル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) エトキシ) メチル) ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0412] 実施例63

(S)-1-(4-(1-(2-ヒドロキシ-2-フェニルプロピル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) ブチル) ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0413] 実施例64

1-(3-(1-(2, 2-ビス(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) プロピル) ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0414] 実施例65

1-(4-(1-(2, 2-ビス(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) ブチル) ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0415] 実施例66

1-(3-(1-(2, 2-ビス(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) プロピル) ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0416] 実施例67

1-(3-(1-(2-(ビフェニル-2-イル) プロピル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) プロピル) ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0417] 実施例68

1-(4-(1-(2-ヒドロキシ-2, 2-ビス(3-メトキシフェニル) エチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) ブチル) ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0418] 実施例69

1-(4-(1-(2-(ビフェニル-2-イル) プロピル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) ブチル) ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

## [0419] 実施例70

(S)-1-(3-(1-(2-(4'-フルオロビフェニル-2-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)プロピル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

## [0420] 実施例71

(S)-1-(3-(1-(2-(ビフェニル-2-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)プロピル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

## [0421] 実施例72

(S)-1-(3-(1-(2-ヒドロキシ-2-(2-(チオフェン-3-イル)フェニル)プロピル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)プロピル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

## [0422] 実施例73

(S)-1-(3-(1-(2-(4'-クロロビフェニル-2-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)プロピル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

## [0423] 実施例74

(S)-1-(4-(1-(2-ヒドロキシ-2-(2-(チオフェン-3-イル)フェニル)プロピル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

## [0424] 実施例75

(S)-1-(4-(1-(2-(4'-クロロビフェニル-2-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

## [0425] 実施例76

(S)-1-(4-(1-(2-(4'-フルオロビフェニル-2-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

## [0426] 実施例77

(S)-1-(3-(1-(2-(3'-フルオロビフェニル-2-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)プロピル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

## [0427] 実施例78

(S)-1-(4-(1-(2-(ビフェニル-2-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

## [0428] 実施例79

(S)-1-(4-(1-(2-(3'-フルオロビフェニル-2-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0429] 実施例80

1-(3-(1-(2-(ビフェニル-2-イル)エチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)プロピル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0430] 実施例81

(S)-1-(4-(1-(2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0431] 実施例82

1-(3-(1-(2-ヒドロキシ-2, 2-ビス(3-メトキシフェネチル)エチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)プロピル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0432] 実施例83

1-(4-(1-(2-(シクロプロピルメトキシ)フェネチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0433] 実施例84

(S)-1-(4-(1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)フェニル)プロピル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0434] 実施例85

(S)-1-(4-(1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)フェニル)ブチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0435] 実施例86

(R)-1-(4-(1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシブチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0436] 実施例87

(S)-1-(3-(1-(2-(5-クロロビフェニル-2-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)プロピル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0437] 実施例88

(S)-1-(3-(1-(2-(5-クロロ-3'-フルオロビフェニル-2-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)プロピル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0438] 実施例89

(S)-1-(3-(1-(2-(5-クロロ-4'-フルオロビフェニル-2-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)プロピル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0439] 実施例90

(S)-1-(3-(1-(2-(4', 5-ジクロロビフェニル-2-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)プロピル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0440] 実施例91

(S)-1-(3-(1-(2-(4-クロロ-2-(チオフェン-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシプロピル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)プロピル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0441] 実施例92

(S)-1-(4-(1-(2-(5-クロロビフェニル-2-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0442] 実施例93

(S)-1-(4-(1-(2-(5-クロロ-3'-フルオロビフェニル-2-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0443] 実施例94

(S)-1-(4-(1-(2-(5-クロロ-4'-フルオロビフェニル-2-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0444] 実施例95

(S)-1-(4-(1-(2-(4', 5-ジクロロビフェニル-2-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

ル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) ブチル) ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0445] 実施例96

(S)-1-(4-(1-(2-(4-クロロ-2-(チオフェン-3-イル) フェニル)-2-ヒドロキシプロピル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) ブチル) ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0446] 実施例97

(S)-1-((2-(1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) エトキシ) メチル)-5-フルオロピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0447] 実施例98

(S)-1-(4-(1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) ブチル)-5-フルオロピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0448] 実施例99

1-((2-(1-(3-(シクロペンチルオキシ) フェネチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) エトキシ) メチル)-5-フルオロピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0449] 実施例100

1-((2-(1-(3-(シクロプロピルメトキシ) フェネチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) エトキシ) メチル)-5-フルオロピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0450] 実施例101

1-((2-(1-(3-(2, 2-ジフルオロエトキシ) フェネチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) エトキシ) メチル)-5-フルオロピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0451] 実施例102

1-(4-(1-(3-(シクロペンチルオキシ) フェネチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) ブチル)-5-フルオロピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0452] 実施例103

1-(4-(1-(3-(シクロプロピルメトキシ) フェネチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) ブチル)-5-フルオロピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

## [0453] 実施例104

1-(4-(1-(3-(2,2-ジフルオロエトキシ)フェネチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)ブチル)-5-フルオロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

## [0454] 実施例105

5-フルオロ-1-((2-(1-(3-イソブトキシフェネチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)エトキシ)メチル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

## [0455] 実施例106

5-フルオロ-1-((2-(1-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェネチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)エトキシ)メチル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

## [0456] 実施例107

(S)-5-フルオロ-1-((2-(1-(3-(2-メチルブトキシ)フェネチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)エトキシ)メチル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

## [0457] 実施例108

5-フルオロ-1-(4-(1-(3-イソブトキシフェネチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

## [0458] 実施例109

5-フルオロ-1-(4-(1-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェネチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

## [0459] 実施例110

(S)-5-フルオロ-1-(4-(1-(3-(2-メチルブトキシ)フェネチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

## [0460] 実施例111

(S)-1-((2-(1-(2-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)-2-ヒドロキシブチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)エトキシ)メチル)-5-フルオロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

## [0461] 実施例112

(S)-1-((2-(1-(2-(3-(2,2-ジフルオロエトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシブチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)エトキシ)メチル)-5-フルオロピリミ

ジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0462] 実施例113

(S)-1-(4-(1-(2-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)-2-ヒドロキシブチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)ブチル)-5-フルオロピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0463] 実施例114

(S)-1-(4-(1-(2-(3-(2, 2-ジフルオロエトキシ)フェニル)-2-ヒドロキシブチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)ブチル)-5-フルオロピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0464] 実施例115

(S)-5-フルオロ-1-((2-(1-(2-ヒドロキシ-2-(3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル)ブチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)エトキシ)メチル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0465] 実施例116

(S)-5-フルオロ-1-((2-(1-(2-ヒドロキシ-2-(3-イソブトキシフェニル)ブチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)エトキシ)メチル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0466] 実施例117

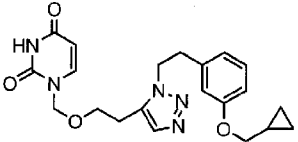
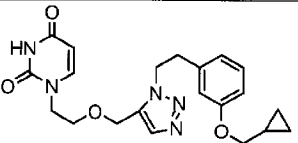
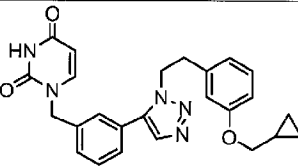
(S)-5-フルオロ-1-(4-(1-(2-ヒドロキシ-2-(3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル)ブチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

[0467] 実施例118

(S)-5-フルオロ-1-(4-(1-(2-ヒドロキシ-2-(3-イソブトキシフェニル)ブチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

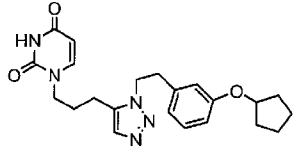
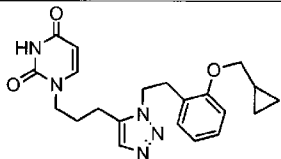
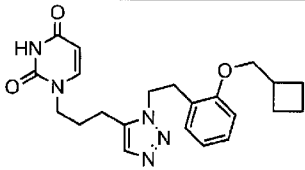
[0468]

[表9]

| 実施例番号 | アルキン (参考番号) | アジド (参考番号) | 目的物                                                                                 | 収率 % | <sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 形状 |
|-------|-------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2     | 4           | 14         |    | 97   | (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>0.28-0.32 (2H, m), 0.52-0.59 (2H, m), 1.15-1.18 (1H, m), 2.72 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.04 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.60 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.74 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.48 (2H, t, J = 7.0 Hz), 5.06 (2H, s), 5.59 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.65-6.76 (3H, m), 7.14 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.45 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 8.1 Hz), 11.3 (1H, brs) | 泡状 |
| 3     | 7           | 14         |   | 72   | (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>0.27-0.33 (2H, m), 0.52-0.59 (2H, m), 1.16-1.22 (1H, m), 3.05 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.56 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.75 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.84 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.45 (2H, s), 4.51 (2H, t, J = 7.0 Hz), 5.48 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.65-6.77 (3H, m), 7.15 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.53 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.62 (1H, s), 11.2 (1H, brs) | 泡状 |
| 4     | 6           | 14         |  | 69   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>0.29-0.34 (2H, m), 0.59-0.68 (2H, m), 1.15-1.29 (1H, m), 3.17 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.68 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.50 (2H, t, J = 7.3 Hz), 4.88 (2H, s), 5.73 (1H, dd, J = 1.6, 7.8 Hz), 6.48-6.53 (2H, m), 6.73-6.76 (1H, m), 6.93 (1H, s), 7.03-7.27 (3H, m), 7.33-7.44 (2H, m), 7.63 (1H, s), 9.49 (1H, brs)                              | 泡状 |

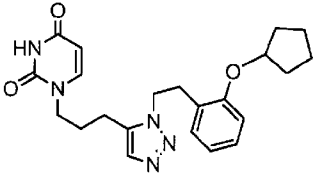
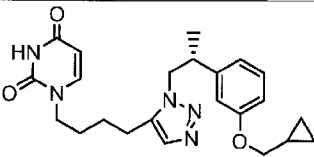
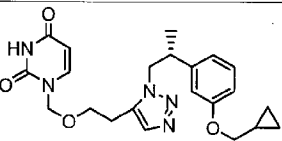
[0469]

[表10]

| 実施<br>例<br>番<br>号 | アル<br>キ<br>(<br>参<br>考<br>例<br>号<br>) | アジ<br>ド<br>(<br>参<br>考<br>例<br>号<br>) | 目的物                                                                                 | 収<br>率<br>% | <sup>1</sup> H NMR<br>$\delta$ (ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 形<br>状 |
|-------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 5                 | 1                                     | 15                                    |    | 80          | (CDCl <sub>3</sub> )<br>1.60-1.85 (10H, m), 2.21 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.17 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.61 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.42 (2H, t, J = 6.5 Hz), 4.64 (1H, m), 5.71 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.44 (1H, s), 6.58 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.72 (1H, dd, J = 1.9, 8.4 Hz), 7.05 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.14 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.43 (1H, s), 9.66 (1H, brs)                | 泡<br>状 |
| 6                 | 1                                     | 16                                    |   | 78          | (CDCl <sub>3</sub> )<br>0.36-0.37 (2H, m), 0.64-0.67 (2H, m), 1.21-1.29 (1H, m), 1.81-1.91 (2H, m), 2.33 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.21 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.62 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.85 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.50 (2H, t, J = 6.8 Hz), 5.70 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.74-6.80 (3H, m), 7.04 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.17 (1H, t, J = 6.8 Hz), 7.42 (1H, s), 9.62 (1H, brs) | 泡<br>状 |
| 7                 | 1                                     | 17                                    |  | 58          | (CDCl <sub>3</sub> )<br>1.74-2.21 (10H, m), 2.68-2.78 (1H, m), 3.11 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.54 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.90 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.40 (2H, t, J = 6.8 Hz), 5.63 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.68-6.79 (3H, m), 7.00 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.08-7.12 (1H, m), 7.36 (1H, s), 9.80 (1H, brs)                                                                       | 泡<br>状 |

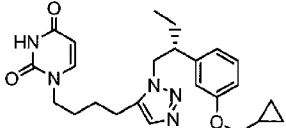
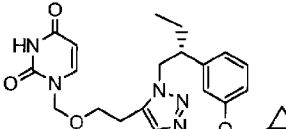
[0470]

[表11]

| 実施例番号 | アルキン (参考番号) | アジド (参考番号) | 目的物                                                                                 | 収率 % | <sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 形状 |
|-------|-------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 8     | 1           | 18         |    | 64   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>1.60-1.90 (10H, m), 2.20 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.07 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.54 (2H, t, J = 7.3 Hz), 4.38 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.70-4.78 (1H, m), 5.63 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.64-6.79 (3H, m), 7.00 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.07-7.12 (1H, m), 7.37 (1H, s), 9.78 (1H, brs)                                                                                                                                                   | 泡状 |
| 9     | 2           | 28         |    | 71   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>0.29-0.35 (2H, m), 0.60-0.72 (2H, m), 1.14-1.29 (1H, m), 1.35 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.39-1.66 (4H, m), 2.07-2.34 (2H, m), 3.36-3.48 (1H, m), 3.58-3.72 (4H, m), 4.15 (1H, dd, J = 7.8, 14 Hz), 4.42 (1H, dd, J = 6.8, 14 Hz), 5.71 (1H, dd, J = 1.9, 8.1 Hz), 6.58 (1H, brs), 6.66 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.75 (1H, dd, J = 2.4, 8.1 Hz), 7.10 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.17 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.33 (1H, s), 9.17 (1H, brs) | 泡状 |
| 10    | 4           | 28         |  | 51   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>0.31-0.36 (2H, m), 0.61-0.68 (2H, m), 1.20-1.28 (1H, m), 1.35 (3H, d, J = 7.0 Hz), 2.38-2.57 (2H, m), 3.40 (1H, dd, J = 6.8, 13.4 Hz), 3.54-3.61 (2H, m), 3.72 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.16-4.48 (2H, m), 5.06 (2H, s), 5.75 (1H, dd, J = 2.2, 8.1 Hz), 6.58-6.77 (3H, m), 7.14-7.20 (2H, m), 7.39 (1H, s), 8.19 (1H, brs)                                                                                                 | 泡状 |

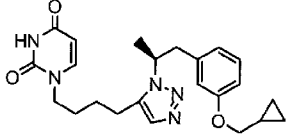
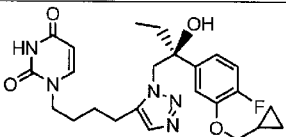
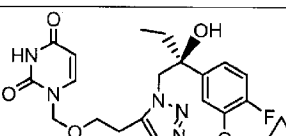
[0471]

[表12]

| 実施例番号 | アルキン (参考番号) | アジド (参考番号) | 目的物                                                                                | 収率 % | <sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 形状 |
|-------|-------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 11    | 2           | 29         |   | 61   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>0.30-0.35 (2H, m), 0.60-0.67 (2H, m), 0.86 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.17-1.82 (7H, m), 2.03-2.31 (2H, m), 3.08-3.19 (1H, m), 3.63 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.70 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.11-4.52 (2H, m), 5.71 (1H, dd, J = 1.4, 7.8 Hz), 6.54 (1H, s), 6.63 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.75 (1H, dd, J = 2.7, 8.4 Hz), 7.08-7.19 (2H, m), 7.31 (1H, s), 8.80 (1H, brs)                                                            | 泡状 |
| 12    | 4           | 29         |  | 65   | (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>0.26-0.32 (2H, m), 0.51-0.58 (2H, m), 0.72 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.14-1.20 (1H, m), 1.62 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.54-2.72 (2H, m), 2.97-3.02 (1H, m), 3.55 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.73 (2H, d, J = 6.9 Hz), 4.36 (1H, dd, J = 8.2, 14 Hz), 4.48 (1H, dd, J = 7.3, 14 Hz), 5.04 (2H, s), 5.60 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.65-6.73 (3H, m), 7.12 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.39 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 7.7 Hz), 11.3 (1H, brs) | 泡状 |

[0472]

[表13]

| 実施例番号 | アルキン (参考番号) | アジド (参考番号) | 目的物                                                                                 | 収率 % | <sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 形状 |
|-------|-------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 13    | 2           | 32         |    | 56   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>0.27-0.32 (2H, m), 0.58-0.65 (2H, m), 1.15-1.33 (3H, m), 1.49-1.54 (2H, m), 1.70 (3H, d, J = 7.3 Hz), 2.08-2.35 (2H, m), 3.05-3.37 (2H, m), 3.51-3.66 (4H, m), 4.34-4.47 (1H, m), 5.70 (1H, dd, J = 1.4, 7.8 Hz), 6.34 (1H, s), 6.53 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.71 (1H, d, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.06-7.13 (2H, m), 7.31 (1H, s), 8.77 (1H, brs)                                     | 泡状 |
| 14    | 2           | 34         |   | 49   | (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>0.29-0.31 (2H, m), 0.54-0.57 (2H, m), 0.67 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.11-1.21 (1H, m), 1.46-1.50 (4H, m), 1.71-1.81 (1H, m), 1.93-2.03 (1H, m), 2.37-2.38 (2H, m), 3.63 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.78 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.42 (2H, s), 5.29 (1H, s), 5.22 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.91-7.12 (3H, m), 7.39 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 7.6 Hz), 11.2 (1H, brs)                         | 泡状 |
| 15    | 4           | 34         |  | 59   | (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>0.30-0.34 (2H, m), 0.53-0.60 (2H, m), 0.65 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.12-1.25 (1H, m), 1.66-1.76 (1H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.71 (2H, dd, J = 6.3, 8.1 Hz), 3.63 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.80 (2H, d, J = 7.1 Hz), 4.46 (2H, dd, J = 14, 22 Hz), 5.06 (2H, s), 5.29 (1H, s), 5.60 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.97-7.12 (3H, m), 7.41 (1H, s), 7.66 (1H, d, J = 7.9 Hz), 11.3 (1H, brs) | 泡状 |

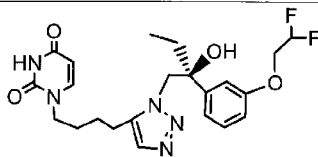
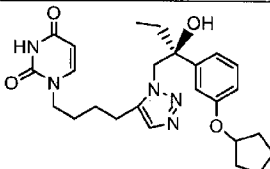
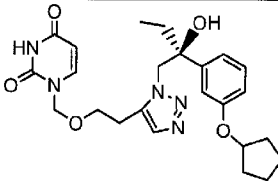
[0473]

[表14]

| 実施例番号 | アルキ<br>(参考番号) | アド (参考番号) | 目的物 | 収率 % | <sup>1</sup> H NMR<br>δ (ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 形状 |
|-------|---------------|-----------|-----|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 16    | 5             | 34        |     | 44   | (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>0.27-0.32 (2H, m), 0.52-0.58 (2H, m), 0.73 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.06 (3H, s), 1.15-1.23 (7H, m), 1.47-1.50 (1H, m), 2.04-2.11 (2H, m), 3.53 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.75 (2H, dd, J = 7.0, 4.9 Hz), 4.50 (2H, dd, J = 14, 25 Hz), 5.50-5.53 (2H, m), 6.81-6.90 (2H, m), 7.03-7.11 (1H, m), 7.39 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 7.8 Hz), 11.2 (1H, brs)                                                                          | 泡状 |
| 17    | 6             | 34        |     | 72   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>0.28-0.33 (2H, m), 0.56-0.66 (2H, m), 0.79 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.12-1.29 (1H, m), 1.83 (2H, dd, J = 7.3, 15 Hz), 3.58-3.71 (2H, m), 4.46 (1H, s), 4.56 (2H, dd, J = 14, 19 Hz), 4.92 (2H, dd, J = 15, 18 Hz), 5.76 (1H, dd, J = 2.4, 8.1 Hz), 6.37-6.43 (1H, m), 6.66 (1H, dd, J = 2.2, 8.1 Hz), 6.77 (1H, dd, J = 8.4, 14 Hz), 6.95 (1H, s), 7.05 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.26-7.48 (3H, m), 7.61 (1H, s), 8.87 (1H, br s) | 泡状 |
| 18    | 2             | 35        |     | 72   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>0.81 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.01 (6H, d, J = 6.5 Hz), 1.48-2.11 (7H, m), 2.33-2.47 (2H, m), 3.61-3.73 (4H, m), 4.02 (1H, s), 4.42 (2H, dd, J = 14, 37 Hz), 5.70 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.73-6.88 (3H, m), 7.09 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.20 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.35 (1H, s), 8.44 (1H, brs)                                                                                                                                    | 泡状 |

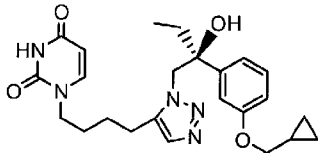
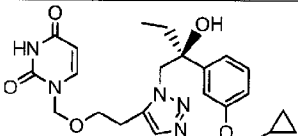
[0474]

[表15]

| 実施例番号 | アルキン (参考番号) | アジド (参考番号) | 目的物                                                                                 | 収率 % | <sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 形状 |
|-------|-------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 19    | 2           | 36         |    | 74   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>0.82 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.49-1.76 (4H, m), 1.79-1.90 (1H, m), 1.97-2.08 (1H, m), 2.35-2.47 (2H, m), 3.72 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.09-4.21 (2H, m), 4.43 (2H, dd, J = 14, 33 Hz), 5.72 (1H, dd, J = 2.4, 7.8 Hz), 6.07 (1H, tt, J = 55, 3.8 Hz), 6.76-6.80 (1H, m), 6.93-6.97 (2H, m), 7.12 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.25 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.36 (1H, s), 8.55 (1H, brs) | 泡状 |
| 20    | 2           | 38         |   | 63   | (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>0.67 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.39-1.95 (14H, m), 2.20-2.35 (2H, m), 3.60 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.39 (2H, s), 4.71 (1H, brs), 5.22 (1H, s), 5.52 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.70-6.80 (3H, m), 7.14 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.37 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 7.8 Hz), 11.2 (1H, brs)                                                                                                 | 泡状 |
| 21    | 4           | 38         |  | 51   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>0.80 (3H, t, J = 7.56 Hz), 1.61-2.10 (10H, m), 2.58-2.76 (2H, m), 3.59-3.72 (2H, m), 3.89 (1H, brs), 4.46 (2H, dd, J = 14, 37 Hz), 4.70-4.73 (1H, m), 5.09 (2H, s), 5.75 (1H, dd, J = 1.9, 7.8 Hz), 6.71-6.86 (3H, m), 7.16-7.22 (2H, m), 7.40 (1H, s), 9.00 (1H, brs)                                                                                                 | 泡状 |

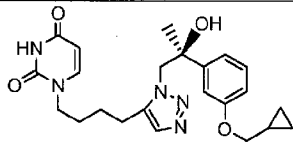
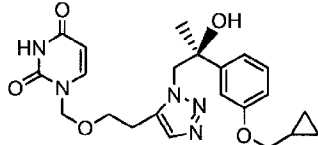
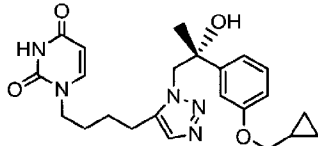
[0475]

[表16]

| 実施例番号 | アルキン (参考番号) | アジド (参考番号) | 目的物                                                                                | 収率 % | <sup>1</sup> H NMR δ (ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 形状 |
|-------|-------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 22    | 2           | 39         |   | 67   | (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>0.28-0.30 (2H, m), 0.53-0.56 (2H, m), 0.67 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.10-1.25 (1H, m), 1.38-1.55 (4H, m), 1.63-2.02 (2H, m), 2.22-2.40 (2H, m), 3.62 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.73 (2H, d, J = 6.9 Hz), 4.41 (2H, s), 5.22 (1H, s), 5.54 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.77-6.85 (3H, m), 7.17 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.39 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 7.9 Hz), 11.3 (1H, brs)                                      | 泡状 |
| 23    | 4           | 39         |  | 60   | (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>0.30-0.34 (2H, m), 0.54-0.57 (2H, m), 0.66 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.10-1.25 (1H, m), 1.68-1.73 (1H, m), 1.94-1.99 (1H, m), 2.70 (2H, d, J = 6.1 Hz), 3.61 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.76 (2H, d, J = 6.9 Hz), 4.45 (2H, dd, J = 14, 22 Hz), 5.06 (2H, s), 5.23 (1H, s), 5.61 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.76-6.89 (3H, m), 7.18 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.42 (1H, s), 7.67 (1H, d, J = 7.9 Hz), 11.3 (1H, brs) | 泡状 |

[0476]

[表17]

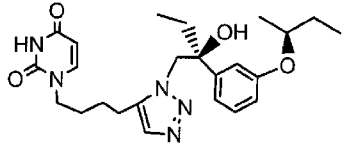
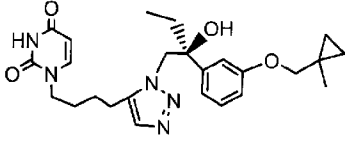
| 実施例番号 | アルキン (参考番号) | アジド (参考番号) | 目的物                                                                                 | 収率 % | <sup>1</sup> H NMR δ (ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 形状 |
|-------|-------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 24    | 2           | 40         |    | 63   | (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>0.30-0.34 (2H, m), 0.55-0.59 (2H, m), 1.17-1.23 (1H, m), 1.40-1.59 (7H, m), 2.38-2.49 (2H, m), 3.65 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.77 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.38 (2H, dd, J = 14, 25 Hz), 5.46 (1H, s), 5.55 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.77-6.81 (1H, m), 6.92-6.96 (2H, m), 7.20 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.43 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 7.8 Hz), 11.3 (1H, brs)                      | 泡状 |
| 25    | 4           | 40         |   | 63   | (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>0.30-0.34 (2H, m), 0.53-0.60 (2H, m), 1.15-1.24 (1H, m), 1.42 (3H, s), 2.77 (2H, dd, J = 6.2, 14 Hz), 3.64 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.77 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.40 (2H, dd, J = 14, 28 Hz), 5.07 (2H, s), 5.45 (1H, s), 5.60 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.77-6.81 (1H, m), 6.94-6.97 (2H, m), 7.20 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.44 (1H, s), 7.67 (1H, d, J = 7.8 Hz), 11.3 (1H, brs) | 泡状 |
| 26    | 2           | 41         |  | 63   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>0.33-0.37 (2H, m), 0.61-0.67 (2H, m), 1.18-1.29 (1H, m), 1.50-1.71 (7H, m), 2.46 (2H, t, J = 8.1 Hz), 3.69-3.78 (4H, m), 3.98 (1H, brs), 4.41 (2H, dd, J = 14, 34 Hz), 5.71 (1H, dd, J = 2.2, 7.6 Hz), 6.77-6.81 (1H, m), 6.94-6.97 (2H, m), 7.11 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.39 (1H, s), 7.21 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.41 (1H, brs)                                          | 泡状 |

[0477]

[表18]

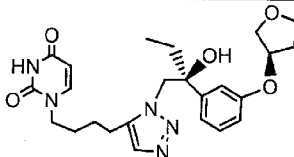
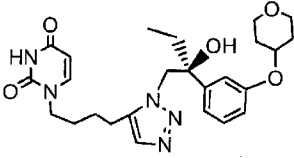
| 実施例番号 | アルキン (参考番号) | アジド (参考番号) | 目的物 | 収率 % | <sup>1</sup> H NMR δ (ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 形状 |
|-------|-------------|------------|-----|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 27    | 2           | 42         |     | 65   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>0.29-0.33 (2H, m), 0.58-0.62 (2H, m), 0.79 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.17-1.21 (4H, m), 1.28-1.64 (4H, m), 2.10-2.33 (3H, m), 3.66-3.75 (4H, m), 4.45 (1H, brs), 4.49 (2H, dd, J = 14, 55 Hz), 5.72 (1H, dd, J = 2.2, 7.8 Hz), 6.70-6.76 (1H, m), 6.80-6.84 (1H, m), 6.90-6.97 (1H, m), 7.12 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.30 (1H, s) 8.59 (1H, brs)                                         | 泡状 |
| 28    | 2           | 43         |     | 74   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>0.83 (3H, t, J = 7.6 Hz), 0.95 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.26 (3H, d, J = 5.9 Hz), 1.44-1.71 (6H, m), 1.74-1.85 (1H, m), 2.00-2.08 (1H, m), 2.33-2.43 (2H, m), 3.70 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.00 (1H, s), 4.20-4.28 (1H, m), 4.42 (2H, dd, J = 14, 39 Hz), 5.71 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.73-6.87 (3H, m), 7.09 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.17 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.35 (1H, s), 8.31 (1H, brs) | 泡状 |

[表19]

| 実施<br>例<br>番<br>号 | アル<br>キン<br>(参<br>考<br>番<br>号) | アジ<br>ド (参<br>考<br>番<br>号) | 目的物                                                                                | 収<br>率<br>% | <sup>1</sup> H NMR<br>δ (ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 形<br>状 |
|-------------------|--------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 29                | 2                              | 44                         |   | 75          | (CDCl <sub>3</sub> )<br>0.82 (3H, t, J = 7.6 Hz), 0.95 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.27 (3H, d, J = 5.9 Hz), 1.45-1.72 (6H, m), 1.73-1.85 (1H, m), 2.00-2.09 (1H, m), 2.33-2.43 (2H, m), 3.71 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.12 (1H, s), 4.20-4.28 (1H, m), 4.42 (2H, dd, J = 14, 39 Hz), 5.71 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.74-6.88 (3H, m), 7.08 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.17 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.36 (1H, s), 9.31 (1H, brs) | 泡<br>状 |
| 30                | 2                              | 45                         |  | 69          | (CDCl <sub>3</sub> )<br>0.40-0.45 (2H, m), 0.49-0.54 (2H, m), 0.82 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.21 (3H, s), 1.48-1.72 (4H, m), 1.76-1.87 (1H, m), 1.97-2.10 (1H, m), 2.31-2.48 (2H, m), 3.64-3.73 (4H, m), 4.03 (1H, brs), 4.42 (2H, dd, J = 14, 37 Hz), 5.71 (1H, dd, J = 2.4, 8.1 Hz), 6.73-6.89 (3H, m), 7.83 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.20 (1H, t, J = 4.6 Hz), 7.35 (1H, s), 8.56 (1H, brs)                   | 泡<br>状 |

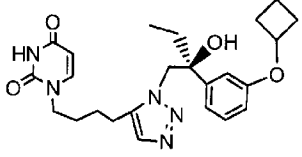
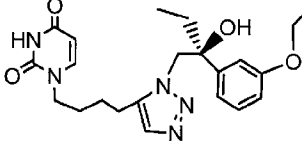
[0479]

[表20]

| 実施例番号 | アルキン (参考番号) | アジド (参考番号) | 目的物                                                                                | 収率 % | <sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 形状 |
|-------|-------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 31    | 2           | 46         |   | 79   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>0.82 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.49-1.87 (5H, m), 1.99-2.26 (3H, m), 2.35-2.47 (2H, m), 3.72 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.84-4.03 (4H, m), 4.12 (1H, brs), 4.42 (2H, dd, J = 14, 36 Hz), 4.87-4.90 (1H, m), 5.71 (1H, dd, J = 2.7, 8.1 Hz), 6.70-6.92 (3H, m), 7.11 (1H, dd, J = 1.6, 7.8 Hz), 7.22 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.36 (1H, s), 8.53 (1H, brs)                | 泡状 |
| 32    | 2           | 47         |  | 77   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>0.82 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.44-1.87 (7H, m), 1.92-2.10 (3H, m), 2.33-2.53 (2H, m), 3.52-3.60 (2H, m), 3.72 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.93-4.00 (2H, m), 4.12 (1H, brs), 4.33-4.52 (3H, m), 5.71 (1H, dd, J = 1.9, 7.8 Hz), 6.77 (1H, dd, J = 2.4, 8.1 Hz), 6.87-6.93 (2H, m), 7.10 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.21 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.35 (1H, s), 8.71 (1H, brs) | 泡状 |

[0480]

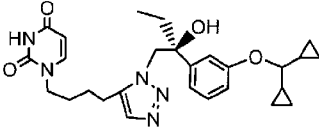
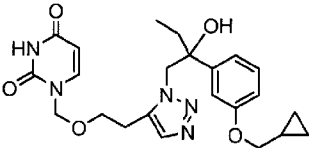
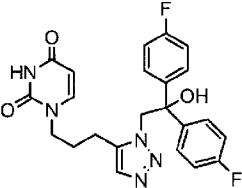
[表21]

| 実施<br>例<br>番<br>号 | アル<br>キン<br>(参<br>考<br>番<br>号) | アジ<br>ド (参<br>考<br>番<br>号) | 目的物                                                                                | 収<br>率<br>% | <sup>1</sup> H NMR<br>$\delta$ (ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 形<br>状 |
|-------------------|--------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 33                | 2                              | 48                         |   | 65          | (CDCl <sub>3</sub> )<br>0.82 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.36-1.91 (7H, m), 1.97-2.20 (3H, m), 2.28-2.48 (4H, m), 3.70 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.03 (1H, brs), 4.42 (2H, dd, J = 18, 40 Hz), 4.52-4.63 (1H, m), 5.71 (1H, dd, J = 2.4, 7.8 Hz), 6.65-6.68 (1H, m), 6.80-6.90 (2H, m), 7.10 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.19 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.35 (1H, s), 8.60 (1H, brs)                                              | 泡<br>状 |
| 34                | 2                              | 49                         |  | 59          | (CDCl <sub>3</sub> )<br>0.82 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.39 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.44-1.72 (4H, m), 1.74-1.87 (1H, m), 1.97-2.11 (1H, m), 2.31-2.51 (2H, m), 3.71 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.93-4.03 (2H, m), 4.08 (1H, brs), 4.42 (2H, dd, J = 14, 37 Hz), 5.71 (1H, dd, J = 2.2, 7.8 Hz), 6.73-6.77 (1H, m), 6.87-6.89 (2H, m), 7.10 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.21 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.35 (1H, s), 8.69 (1H, brs) | 泡<br>状 |

[0481]

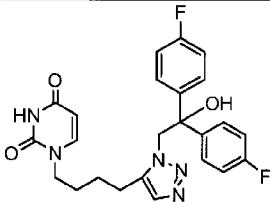
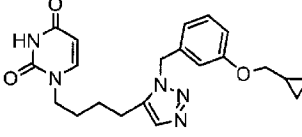
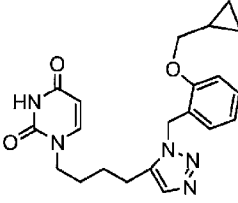


[表23]

| 実施例番号 | アルキン (参考番号) | アジド (参考番号) | 目的物                                                                                 | 収率 % | <sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 形状 |
|-------|-------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 38    | 2           | 53         |    | 78   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>0.31-0.36 (4H, m), 0.46-0.52 (4H, m), 0.82 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.06-1.14 (2H, m), 1.46-1.69 (4H, m), 1.77-1.85 (1H, m), 1.99-2.07 (1H, s), 2.34-2.44 (2H, m), 3.36 (1H, t, J = 7.0 Hz), 3.71 (2H, t, J = 7.3 Hz), 4.07 (1H, s), 4.42 (2H, dd, J = 14, 37 Hz), 5.71 (1H, dd, J = 2.2, 7.8 Hz), 6.76-6.91 (3H, m), 7.11 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.17 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.34 (1H, s), 8.41 (1H, brs) | 泡状 |
| 39    | 4           | 54         |   | 60   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>0.33-0.37 (2H, m), 0.62-0.65 (2H, m), 0.80 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.22-1.26 (1H, m), 1.72-2.10 (2H, m), 2.70 (2H, dd, J = 6.5, 13 Hz), 3.63-3.70 (2H, m), 3.76 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.85 (1H, s), 4.46 (2H, dd, J = 14, 35 Hz), 5.09 (2H, s), 5.31 (1H, s), 5.75 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.74-6.90 (3H, m), 7.14-7.21 (2H, m), 7.41 (1H, s)                                                             | 泡状 |
| 40    | 1           | 61         |  | 53   | (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>1.78-1.89 (2H, m), 2.48-2.54 (2H, m), 3.66 (2H, t, J = 7.0 Hz), 5.03 (2H, s), 5.55 (1H, J = 7.8 Hz), 6.29 (1H, s), 7.07-7.13 (4H, m), 7.35-7.43 (5H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.1 Hz), 11.2 (1H, brs)                                                                                                                                                                                                | 泡状 |

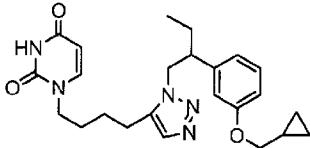
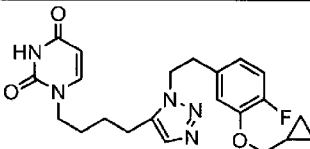
[0483]

[表24]

| 実施例番号 | アルキン(参考番号) | アジド(参考番号) | 目的物                                                                                 | 収率 % | <sup>1</sup> H NMR δ (ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 形状 |
|-------|------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 41    | 2          | 61        |    | 71   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>1.53-1.70 (4H, m), 2.39 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.71 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.87 (2H, s), 5.45 (1H, brs), 5.71 (1H, dd, J = 1.6, 7.3 Hz), 6.99 (4H, t, J = 6.8 Hz), 7.09 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.30-7.35 (5H, m), 8.37 (1H, brs)                                                                           | 泡状 |
| 42    | 2          | 65        |    | 70   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>0.31-0.33 (2H, m), 0.59-0.63 (2H, m), 1.15-1.26 (1H, m), 1.52-1.72 (4H, m), 2.57 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.64 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.73 (2H, d, J = 6.8 Hz), 5.47 (2H, s), 5.68 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.66-6.84 (3H, m), 7.06 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.12 (1H, m), 7.48 (1H, s), 9.71 (1H, brs)            | 泡状 |
| 43    | 2          | 66        |  | 67   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>0.32-0.38 (2H, m), 0.61-0.68 (2H, m), 1.21-1.32 (1H, m), 1.50-1.69 (4H, m), 2.66 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.63 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.86 (2H, d, J = 6.7 Hz), 5.56 (2H, s), 5.67 (1H, dd, J = 8.1, 2.4 Hz), 6.83-6.89 (3H, m), 7.01 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.20-7.26 (1H, m), 7.50 (1H, s), 8.86 (1H, brs) | 泡状 |

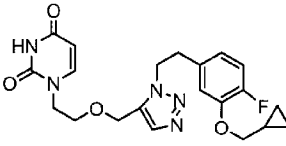
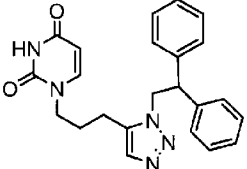
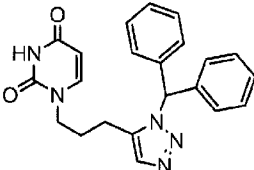
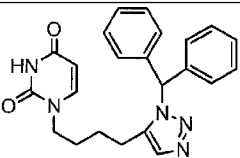
[0484]

[表25]

| 実施例番号 | アルキン (参考番号) | アジド (参考番号) | 目的物                                                                                 | 収率 % | <sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 形状 |
|-------|-------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 44    | 2           | 67         |    | 51   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>0.31-0.40 (2H, m), 0.54-0.67 (2H, m), 0.86 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.19-1.24 (1H, m), 1.31-1.48 (2H, m), 1.53-1.61 (2H, m), 1.71-1.82 (2H, m), 2.03-2.30 (2H, m), 3.08-3.18 (1H, m), 3.65 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.70 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.14 (1H, dd, J = 8.4, 14 Hz), 4.48 (1H, dd, J = 6.2, 14 Hz), 5.70 (1H, dd, J = 2.2, 8.1 Hz), 6.52-6.54 (1H, m), 6.63 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.74 (1H, dd, J = 2.2, 8.4 Hz), 7.09 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.16 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.31 (1H, s), 8.47 (1H, brs) | 泡状 |
| 45    | 2           | 68         |  | 54   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>0.29-0.35 (2H, m), 0.60-0.72 (2H, m), 1.15-1.29 (1H, m), 1.36-1.44 (2H, m), 1.54-1.65 (2H, m), 2.25 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.17 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.65 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.72 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.40 (2H, t, J = 6.8 Hz), 5.71 (1H, dd, J = 1.6, 7.8 Hz), 6.44 (1H, dd, J = 2.2, 7.8 Hz), 6.56-6.61 (1H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.4, 11 Hz), 7.13 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.39 (1H, s), 9.31 (1H, brs)                                                                                          | 泡状 |

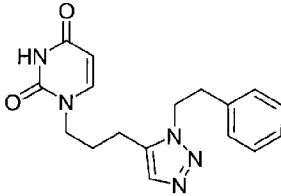
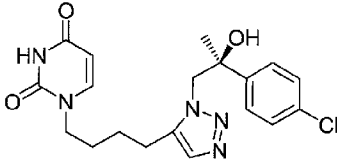
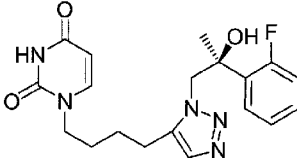
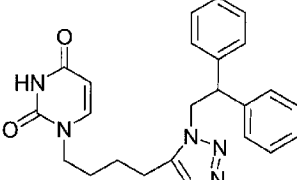
[0485]

[表26]

| 実施例番号 | アルキン (参考番号) | アジド (参考番号) | 目的物                                                                                 | 収率 % | <sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 形状 |
|-------|-------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 46    | 7           | 68         |    | 73   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>0.30-0.36 (2H, m), 0.60-0.67 (2H, m), 1.15-1.30 (1H, m), 3.15 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.56 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.73 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.86 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.17 (2H, s), 4.47 (2H, t, J = 7.0 Hz), 5.64 (1H, dd, J = 1.6, 8.1 Hz), 6.48 (1H, dd, J = 2.2, 8.1 Hz), 6.54-6.59 (1H, m), 6.97 (1H, dd, J = 8.1, 11 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.53 (1H, s), 9.31 (1H, brs) | 泡状 |
| 47    | 1           | 69         |   | 57   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>1.69-1.77 (2H, m), 2.00 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.56 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.71-4.80 (3H, m), 5.72 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.08-7.45 (11H, m), 9.52 (1H, brs)                                                                                                                                                                                                  | 泡状 |
| 48    | 1           | 文献         |  | 55   | (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>1.82 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.68 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.65 (2H, t, J = 7.0 Hz), 5.50 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.04 (1H, s), 7.17 (4H, d, J = 8.1 Hz), 7.29-7.40 (6H, m), 7.50 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.67 (1H, s), 11.2 (1H, brs)                                                                                                                                                       | 泡状 |
| 49    | 2           | 文献         |  | 57   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>1.52-1.62 (4H, m), 2.66 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.61 (2H, t, J = 6.5 Hz), 5.66 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.75 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.15-7.35 (10H, m), 7.53 (1H, s), 8.87 (1H, brs)                                                                                                                                                                                         | 泡状 |

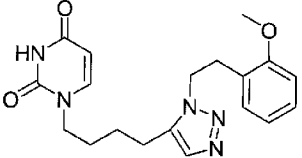
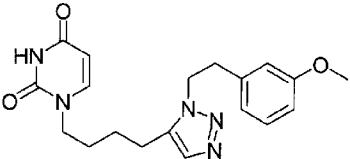
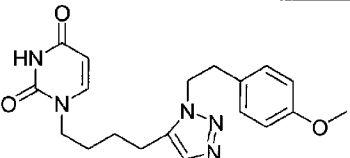
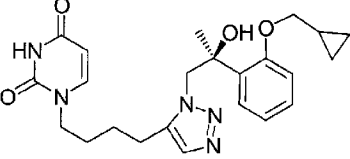
[0486]

[表27]

| 実施例番号 | アルキン (参考番号) | アジド (参考番号) | 目的物                                                                                 | 収率 % | <sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm)                                                                                                                                                                                                                                                 | 形状 |
|-------|-------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 50    | 1           | 19         |    | 81   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>1.73-1.84 (2H, m), 2.16 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.25 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.60 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.43 (2H, t, J = 6.8 Hz), 5.71 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.95-7.01 (3H, m), 7.18-7.25 (3H, m), 7.42 (1H, s), 8.69 (1H, brs)                                   | 泡状 |
| 51    | 2           | 55         |    | 71   | (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>1.42-1.57 (4H, m), 1.48 (3H, s), 2.44-2.55 (2H, m), 3.64 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.35 (1H, d, J = 14.3 Hz), 4.42 (1H, d, J = 14.3 Hz), 5.53 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.58 (1H, brs), 7.31-7.41 (5H, m), 7.61 (1H, d, J = 7.8 Hz), 11.20 (1H, brs)              | 泡状 |
| 52    | 2           | 56         |  | 62   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>1.49-1.81 (7H, m), 2.46-2.67 (2H, m), 3.71-3.76 (2H, m), 4.58 (1H, d, J = 14.2 Hz), 4.71 (1H, d, J = 14.2 Hz), 4.83 (1H, s), 5.71 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.95-7.13 (3H, m), 7.18-7.24 (1H, m), 7.34 (1H, s), 7.54 (1H, td, J = 8.1, 1.6 Hz), 8.87 (1H, brs) | 泡状 |
| 53    | 2           | 69         |  | 66   | (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>1.30-1.39 (2H, m), 1.45-1.53 (2H, m), 2.40 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.61 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.65 (1H, t, J = 7.8 Hz), 4.91 (2H, d, J = 7.8 Hz), 5.54 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.15-7.34 (11H, m), 7.60 (1H, d, J = 7.8 Hz), 11.21 (1H, brs)                   | 泡状 |

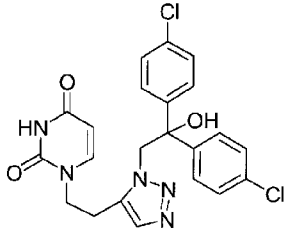
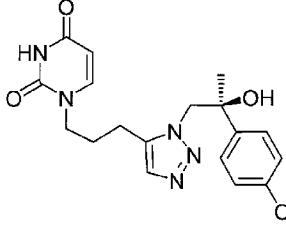
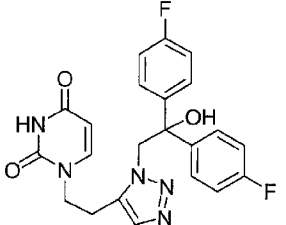
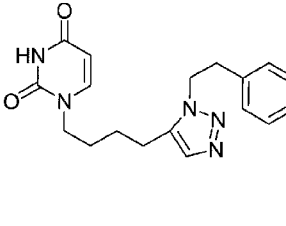
[0487]

[表28]

| 実施例番号 | アルキン(参考番号) | アジド(参考番号) | 目的物                                                                                 | 収率 % | <sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 形状 |
|-------|------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 54    | 2          | 20        |    | 80   | (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>1.40-1.57 (4H, m), 2.41-2.48 (2H, m), 3.02 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.63 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.78 (3H, s), 4.40 (2H, t, J = 6.9 Hz), 5.53 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.79 (1H, td, J = 7.3, 0.8 Hz), 6.92-6.97 (2H, m), 7.20 (1H, td, J = 8.1, 1.9 Hz), 7.42 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 7.8 Hz), 11.21 (1H, brs)                                                                       | 泡状 |
| 55    | 2          | 21        |    | 75   | (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>1.37-1.55 (4H, m), 2.43 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.07 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.63 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.68 (3H, s), 4.46 (2H, t, J = 7.0 Hz), 5.54 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.64-6.70 (2H, m), 6.74-6.78 (1H, m), 7.16 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.44 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 7.8 Hz), 11.22 (1H, brs)                                                                                   | 泡状 |
| 56    | 2          | 22        |  | 77   | (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>1.41-1.53 (4H, m), 2.44 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.03 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.63 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.70 (3H, s), 4.42 (2H, t, J = 7.0 Hz), 5.54 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.81 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.44 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 7.8 Hz), 11.22 (1H, brs)                                                                                               | 泡状 |
| 57    | 2          | 57        |  | 65   | (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>0.35-0.45 (2H, m), 0.56-0.64 (2H, m), 1.24-1.32 (1H, m), 1.49-1.61 (4H, m), 1.51 (3H, s), 2.60-2.68 (2H, m), 3.63-3.68 (2H, m), 3.90 (2H, d, J = 7.3 Hz), 4.53 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.80 (1H, d, J = 13.8 Hz), 5.33 (1H, brs), 5.52 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.85 (1H, t, J = 7.3 Hz), 6.94 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.16-7.22 (1H, m), 7.39-7.44 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 7.8 Hz) | 泡状 |

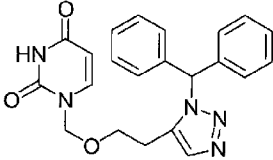
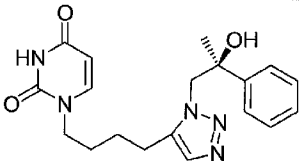
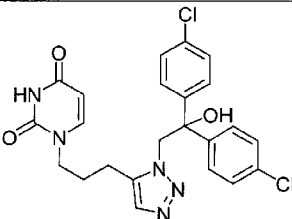
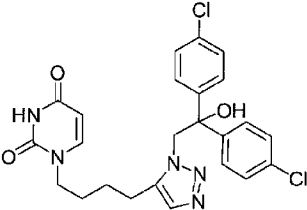
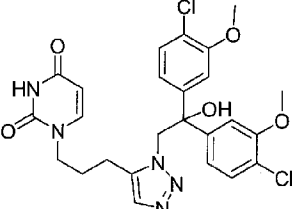
[0488]

[表29]

| 実施例番号 | アルキル(参考番号) | アジド(参考番号) | 目的物                                                                                 | 収率 % | <sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm)                                                                                                                                                                                                                                                     | 形状 |
|-------|------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 58    | 3          | 62        |    | 63   | (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>2.99 (2H, t, J = 7.3 Hz),<br>3.89 (2H, t, J = 7.3 Hz),<br>5.12 (2H, s), 5.54 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.40 (1H, brs), 7.32-7.42 (9H, m),<br>7.54 (1H, d, J = 7.8 Hz),<br>11.27 (1H, brs)                                                                        | 泡状 |
| 59    | 1          | 55        |    | 65   | (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>1.47 (3H, s), 1.78-1.89 (2H, m), 2.45-2.56 (2H, m), 3.66 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.32 (1H, d, J = 14.3 Hz), 4.40 (1H, d, J = 14.3 Hz), 5.54 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.58 (1H, brs), 7.31-7.41 (4H, m),<br>7.49 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 7.8 Hz), 11.22 (1H, brs) | 泡状 |
| 60    | 3          | 61        |  | 68   | (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>2.97 (2H, t, J = 7.3 Hz),<br>3.89 (2H, t, J = 7.3 Hz),<br>5.10 (2H, s), 5.53 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.32 (1H, brs), 7.03-7.13 (4H, m),<br>7.37-7.44 (5H, m), 7.54 (1H, d, J = 7.8 Hz),<br>11.27 (1H, brs)                                                     | 泡状 |
| 61    | 2          | 19        |  | 78   | (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>1.36-1.55 (4H, m), 2.42 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.10 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.63 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.47 (2H, t, J = 7.0 Hz), 5.54 (1H, d, J = 7.8 Hz),<br>7.09-7.12 (2H, m), 7.17-7.29 (3H, m), 7.44 (1H, s), 7.62 (1H, d, J = 7.8 Hz),<br>11.22 (1H, brs)    | 泡状 |

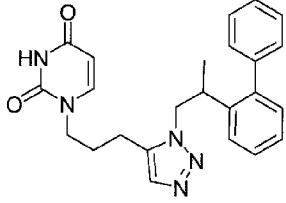
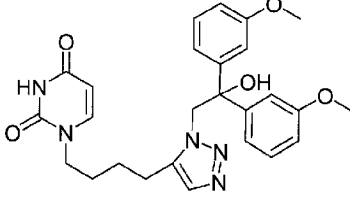
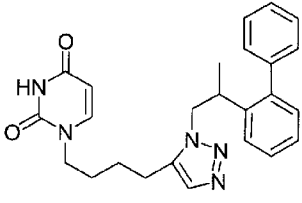
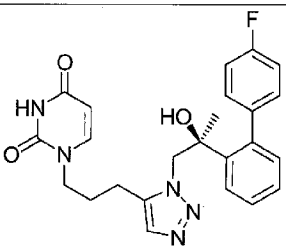
[0489]

[表30]

| 実施例番号 | アキ(参考番号) | アド(参考番号) | 目的物                                                                                 | 収率 % | <sup>1</sup> H NMR<br>δ (ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                               | 形状 |
|-------|----------|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 62    | 4        | 文献       |    | 53   | (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>2.95 (2H, d, J = 6.2 Hz),<br>3.62 (2H, d, J = 6.2 Hz),<br>5.02 (2H, s), 5.57 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.08 (1H, s), 7.15-7.18 (4H, m),<br>7.28-7.39 (6H, m), 7.58 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.60 (1H, s), 11.33 (1H, brs)                                                                  | 泡状 |
| 63    | 2        | 58       |    | 69   | (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>1.37-1.56 (4H, m), 1.47 (3H, s), 2.35-2.49 (2H, m), 3.62 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.32 (1H, d, J = 14.0 Hz), 4.41 (1H, d, J = 14.0 Hz), 5.47 (1H, brs), 5.53 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.22-7.40 (6H, m), 7.61 (1H, d, J = 7.8 Hz)                                                         | 泡状 |
| 64    | 1        | 62       |   | 71   | (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>1.81-1.88 (2H, m), 2.52-2.58 (2H, m), 3.66 (2H, t, J = 7.3 Hz), 5.04 (2H, s), 5.55 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.37 (1H, brs), 7.32-7.41 (8H, m), 7.43 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 7.8 Hz), 11.23 (1H, brs)                                                                                | 泡状 |
| 65    | 2        | 62       |  | 63   | (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>1.41-1.60 (4H, m), 2.46-2.50 (2H, m), 3.62-3.67 (2H, m), 5.06 (2H, s), 5.53 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.37 (1H, brs), 7.32-7.41 (9H, m), 7.61 (1H, d, J = 7.8 Hz)                                                                                                                      | 泡状 |
| 66    | 1        | 64       |  | 68   | (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>1.81-1.88 (2H, m), 2.52-2.58 (2H, m), 3.65 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.76 (6H, s), 5.07 (2H, s), 5.54 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.40 (1H, brs), 6.98 (2H, dd, J = 2.2, 8.4 Hz), 7.11 (2H, d, J = 2.2 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.47 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 7.8 Hz), 11.23 (1H, brs) | 泡状 |

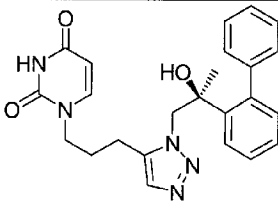
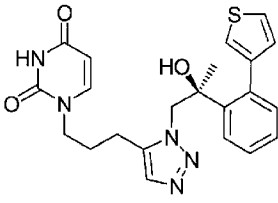
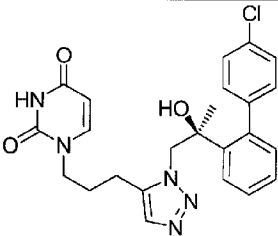
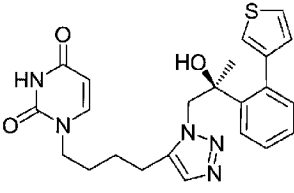
[0490]

[表31]

| 実施例番号 | アルキン(参考番号) | アダ(参考番号) | 目的物                                                                                 | 収率 % | <sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                      | 形状 |
|-------|------------|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 67    | 1          | 70       |    | 71   | (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>1.14 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.67-1.75 (2H, m), 2.07-2.15 (2H, m), 3.23-3.27 (1H, m), 3.57 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.28-4.36 (2H, m), 5.55 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.01-7.08 (3H, m), 7.21-7.28 (1H, m), 7.34-7.44 (5H, m), 7.55-7.58 (2H, m), 11.25 (1H, brs)                        | 泡状 |
| 68    | 2          | 63       |    | 72   | (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>1.38-1.58 (4H, m), 2.38-2.46 (2H, m), 3.63 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.67 (6H, s), 5.01 (2H, s), 5.53 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.14 (1H, brs), 6.78 (2H, dd, J = 2.2, 7.8 Hz), 6.92-6.98 (4H, m), 7.15-7.22 (2H, m), 7.35 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 7.8 Hz), 11.22 (1H, brs)          | 泡状 |
| 69    | 2          | 70       |  | 69   | (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>1.12 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.33-1.48 (4H, m), 2.14 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.35-3.41 (1H, m), 3.61 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.30-4.35 (2H, m), 5.55 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.02-7.09 (3H, m), 7.21-7.29 (1H, m), 7.33-7.42 (5H, m), 7.59-7.62 (2H, m), 11.23 (1H, brs)                 | 泡状 |
| 70    | 1          | 73       |  | 64   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>1.39 (3H, s), 1.89-2.00 (2H, m), 2.36 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.25 (1H, s), 3.67-3.73 (2H, m), 4.34 (1H, d, J = 14.2 Hz), 4.40 (1H, d, J = 14.2 Hz), 5.71 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.04-7.12 (4H, m), 7.25-7.40 (4H, m), 7.42 (1H, s), 7.66 (1H, dd, J = 1.4, 7.8 Hz), 8.98 (1H, brs) | 泡状 |

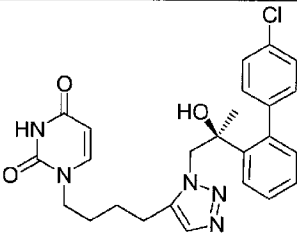
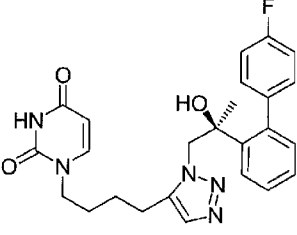
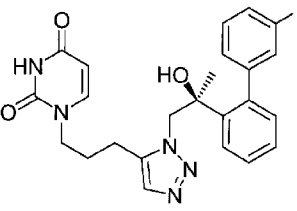
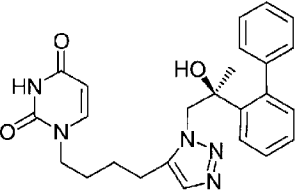
[0491]

[表32]

| 実施例番号 | アルキ<br>(参考<br>番号) | アダ<br>(参考<br>番号) | 目的物                                                                                 | 収<br>率<br>% | <sup>1</sup> H NMR<br>$\delta$ (ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 形<br>状 |
|-------|-------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 71    | 1                 | 71               |    | 71          | (CDCl <sub>3</sub> )<br>1.37 (3H, s), 1.86-1.97 (2H, m), 2.28 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.22 (1H, s), 3.67 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.34 (1H, d, J = 13.8 Hz), 4.44 (1H, d, J = 13.8 Hz), 5.70 (1H, dd, J = 1.4, 8.1 Hz), 7.04 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 1.4, 7.6 Hz), 7.22-7.33 (3H, m), 7.36-7.44 (5H, m), 7.72 (1H, dd, J = 1.4, 8.1 Hz), 8.52 (1H, brs) | 泡<br>状 |
| 72    | 1                 | 75               |    | 63          | (CDCl <sub>3</sub> )<br>1.39 (3H, s), 1.91-2.02 (2H, m), 2.34 (2H, t, J = 8.4 Hz), 3.44 (1H, s), 3.70-3.75 (2H, m), 4.37 (1H, d, J = 14.0 Hz), 4.46 (1H, d, J = 14.0 Hz), 5.71 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.07-7.17 (4H, m), 7.25-7.32 (1H, m), 7.36-7.44 (3H, m), 7.72 (1H, dd, J = 1.1, 8.1 Hz), 8.75 (1H, brs)                                                     | 泡<br>状 |
| 73    | 1                 | 74               |  | 66          | (CDCl <sub>3</sub> )<br>1.40 (3H, s), 1.88-1.99 (2H, m), 2.34 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.43 (1H, s), 3.67-3.73 (2H, m), 4.36 (2H, s), 5.70 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.04-7.43 (9H, m), 7.65 (1H, dd, J = 1.4, 8.1 Hz), 9.42 (1H, brs)                                                                                                                                   | 泡<br>状 |
| 74    | 2                 | 75               |  | 70          | (CDCl <sub>3</sub> )<br>1.54-1.63 (2H, m), 1.58 (3H, s), 1.66-1.77 (2H, m), 2.35 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.61 (1H, s), 3.71 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.34 (1H, d, J = 14.0 Hz), 4.46 (1H, d, J = 14.0 Hz), 5.71 (1H, dd, J = 2.4, 7.8 Hz), 7.07-7.15 (4H, m), 7.25-7.32 (1H, m), 7.37-7.43 (3H, m), 7.79 (1H, dd, J = 1.4, 7.8 Hz), 8.25 (1H, brs)                     | 泡<br>状 |

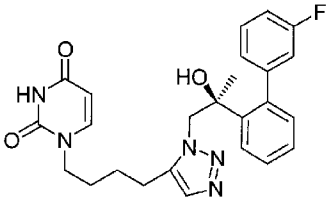
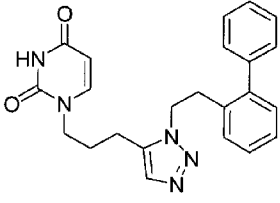
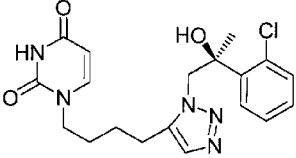
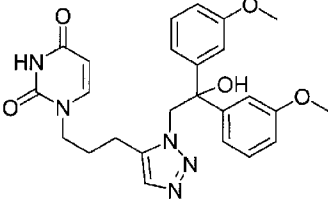
[0492]

[表33]

| 実施例番号 | アルキ<br>(参考番号) | アジ<br>(参考番号) | 目的物                                                                                 | 収率<br>% | <sup>1</sup> H NMR<br>$\delta$ (ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 形状 |
|-------|---------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 75    | 2             | 74           |    | 64      | (CDCl <sub>3</sub> )<br>1.54-1.72 (4H, m), 1.57 (3H, s), 2.26-2.33 (2H, m), 3.36 (1H, s), 3.71 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.32 (1H, d, J = 14.0 Hz), 4.39 (1H, d, J = 14.0 Hz), 5.72 (1H, dd, J = 2.4, 8.1 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 1.6, 7.6 Hz), 7.12 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.26-7.44 (6H, m), 7.74 (1H, dd, J = 1.1, 8.1 Hz), 8.27 (1H, brs)                                        | 泡状 |
| 76    | 2             | 73           |   | 71      | (CDCl <sub>3</sub> )<br>1.37 (3H, s), 1.54-1.68 (4H, m), 2.28-2.34 (2H, m), 3.35 (1H, s), 3.71 (2H, t, J = 7.3 Hz), 4.32 (1H, d, J = 14.0 Hz), 4.40 (1H, d, J = 14.0 Hz), 5.72 (1H, dd, J = 2.4, 8.1 Hz), 7.04-7.13 (5H, m), 7.23-7.43 (4H, m), 7.74 (1H, dd, J = 1.4, 8.1 Hz), 8.11 (1H, brs)                                                                               | 泡状 |
| 77    | 1             | 72           |  | 59      | (CDCl <sub>3</sub> )<br>1.41 (3H, s), 1.93-2.01 (2H, m), 2.30-2.43 (2H, m), 3.67-3.73 (2H, m), 4.35-4.40 (2H, m), 5.71 (1H, dd, J = 2.4, 8.1 Hz), 6.91-7.12 (4H, m), 7.26-7.45 (5H, m), 7.66-7.72 (1H, m), 8.17 (1H, brs)                                                                                                                                                    | 泡状 |
| 78    | 2             | 71           |  | 68      | (CDCl <sub>3</sub> )<br>1.33 (3H, s), 1.47-1.57 (2H, m), 1.60-1.71 (2H, m), 2.26 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.59 (1H, s), 3.70 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.31 (1H, d, J = 14.0 Hz), 4.42 (1H, d, J = 14.0 Hz), 5.71 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 1.6, 7.6 Hz), 7.11 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.24-7.32 (2H, m), 7.36-7.42 (6H, m), 7.79 (1H, dd, J = 1.4, 7.8 Hz), 9.21 (1H, brs) | 泡状 |

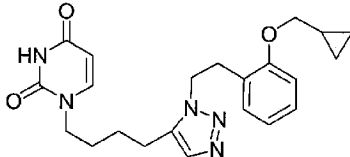
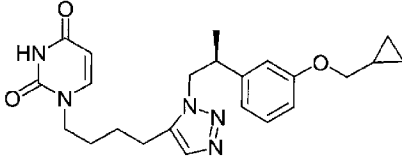
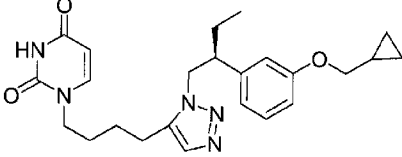
[0493]

[表34]

| 実施例番号 | アルキ<br>(参考番号) | アジ<br>(参考番号) | 目的物                                                                                 | 収率<br>% | <sup>1</sup> H NMR<br>$\delta$ (ppm)                                                                                                                                                                                                                                                         | 形状 |
|-------|---------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 79    | 2             | 72           |    | 62      | (CDCl <sub>3</sub> )<br>1.38 (3H, s), 1.54-1.72 (4H, m), 2.31-2.39 (2H, m), 3.71 (2H, t, J = 7.3 Hz), 4.34 (1H, d, J = 14.0 Hz), 4.42 (1H, d, J = 14.0 Hz), 5.72 (1H, dd, J = 2.4, 7.8 Hz), 6.92-7.13 (4H, m), 7.26-7.44 (5H, m), 7.72-7.77 (1H, m), 8.15 (1H, brs)                          | 泡状 |
| 80    | 1             | 23           |    | 72      | (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>1.66-1.76 (2H, m), 2.15 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.03 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.59 (2H, t, J = 7.3 Hz), 4.22 (2H, t, J = 7.6 Hz), 5.55 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.14-7.31 (6H, m), 7.37-7.46 (4H, m), 7.57 (1H, d, J = 7.8 Hz)                                                | 泡状 |
| 81    | 2             | 59           |  | 61      | (CDCl <sub>3</sub> )<br>1.47-1.80 (4H, m), 1.77 (3H, s), 2.53-2.71 (2H, m), 3.70-3.78 (2H, m), 5.00 (2H, m), 5.71 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.10 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.17-7.22 (2H, m), 7.31-7.34 (1H, m), 7.35 (1H, s), 7.72-7.76 (1H, m), 8.75 (1H, brs)                                       | 泡状 |
| 82    | 1             | 63           |  | 61      | (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>1.76-1.84 (2H, m), 2.42 (2H, t, J = 8.1 Hz), 3.62 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.67 (6H, s), 5.00 (2H, s), 5.54 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.14 (1H, s), 6.75-6.80 (2H, m), 6.92-6.98 (4H, m), 7.19 (2H, t, J = 7.8 Hz), 7.42 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 7.8 Hz), 11.22 (1H, brs) | 泡状 |

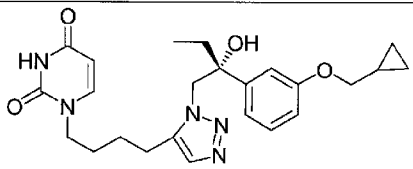
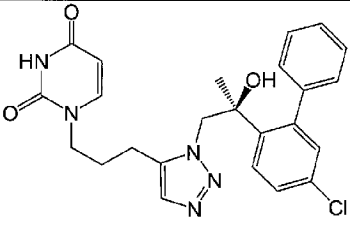
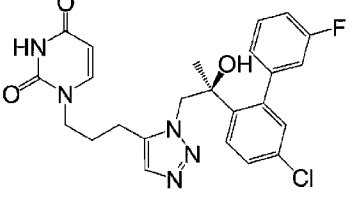
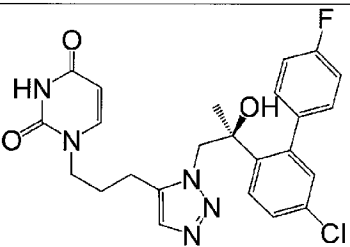
[0494]

[表35]

| 実施例番号 | アルキ<br>ン(考<br>番号) | アド<br>ド(考<br>番号) | 目的物                                                                                 | 収<br>率<br>% | <sup>1</sup> H NMR<br>$\delta$ (ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 形<br>状 |
|-------|-------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 83    | 2                 | 16               |    | 79          | (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>0.30-0.35 (2H, m), 0.52-0.59 (2H, m), 1.17-1.30 (1H, m), 1.39-1.58 (4H, m), 2.46-2.49 (2H, m), 3.02 (2H, t, 7.2 Hz), 3.61 (2H, t, 6.6 Hz), 3.82 (2H, d, 6.8 Hz), 4.43 (2H, t, 7.3 Hz), 5.51 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.76 (1H, t, J = 7.3 Hz), 6.89-6.95 (2H, m), 7.15 (1H, td, J = 7.8, 1.9 Hz), 7.42 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 7.8 Hz), 11.20 (1H, brs)        | 泡状     |
| 84    | 2                 | 30               |    | 69          | (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>0.21-0.27 (2H, m), 0.47-0.54 (2H, m), 1.09-1.20 (1H, m), 1.18 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.30-1.50 (4H, m), 2.22-2.45 (2H, m), 3.22-3.32 (1H, m), 3.59 (2H, t, 6.8 Hz), 3.69 (2H, d, 7.0 Hz), 4.27-4.41 (2H, m), 5.50 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.64-6.70 (3H, m), 7.06-7.12 (1H, m), 7.36 (1H, s), 7.57 (1H, d, J = 7.8 Hz), 11.19 (1H, brs)                           | 泡状     |
| 85    | 2                 | 31               |  | 73          | (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>0.21-0.27 (2H, m), 0.47-0.53 (2H, m), 0.70 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.08-1.16 (1H, m), 1.23-1.52 (4H, m), 1.56-1.67 (2H, m), 2.19-2.41 (2H, m), 2.91-3.01 (1H, m), 3.58 (2H, t, 6.9 Hz), 3.69 (2H, d, 7.3 Hz), 4.25-4.46 (2H, m), 5.50 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.60-6.70 (3H, m), 7.08 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.33 (1H, s), 7.57 (1H, d, J = 7.8 Hz), 11.18 (1H, brs) | 泡状     |

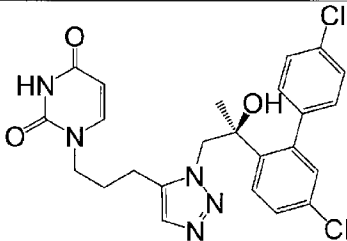
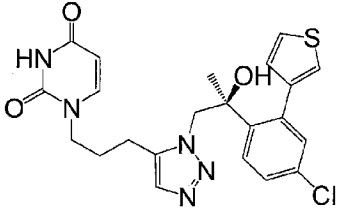
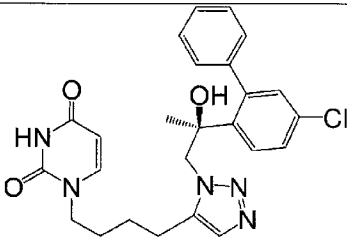
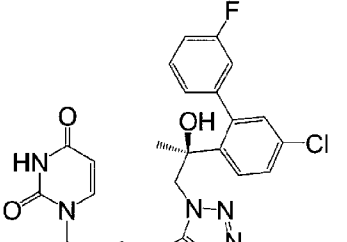
[0495]

[表36]

| 実施例番号 | アルキン(参考番号) | アジド(参考番号) | 目的物                                                                                 | 収率 % | <sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 形状 |
|-------|------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 86    | 2          | 60        |    | 65   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>0.32-0.37 (2H, m), 0.60-0.67 (2H, m), 0.81 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.19-1.30 (1H, m), 1.47-1.71 (4H, m), 1.73-1.84 (1H, m), 1.99-2.10 (1H, m), 2.38-2.48 (2H, m), 3.73 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.75 (2H, d, 7.0 Hz), 4.04 (1H, s), 4.35 (1H, d, J = 14.0 Hz), 4.49 (1H, d, J = 14.0 Hz), 5.71 (1H, dd, J = 2.2, 7.8 Hz), 6.74-6.78 (1H, m), 6.87-6.91 (2H, m), 7.10 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.18-7.24 (1H, m), 7.36 (1H, s), 8.27 (1H, brs) | 泡状 |
| 87    | 1          | 76        |   | 58   | (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>1.12 (3H, s), 1.87 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.58 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.67 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.28 (2H, s), 5.47 (1H, brs), 5.55 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.03 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.35-7.48 (7H, m), 7.60-7.64 (2H, m), 11.25 (1H, brs)                                                                                                                                                                                              | 泡状 |
| 88    | 1          | 77        |  | 61   | (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>1.17 (3H, s), 1.86 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.58 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.65 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.30 (2H, s), 5.45 (1H, brs), 5.54 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.05 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.11-7.26 (3H, m), 7.36-7.46 (2H, m), 7.48 (1H, s), 7.57-7.62 (2H, m)                                                                                                                                                                              | 泡状 |
| 89    | 1          | 78        |  | 49   | (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>1.14 (3H, s), 1.86 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.58 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.66 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.26 (2H, s), 5.47 (1H, brs), 5.54 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.03 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.24 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.34-7.45 (3H, m), 7.47 (1H, s), 7.59 (2H, t, J = 8.4 Hz), 11.24 (1H, brs)                                                                                                                                               | 泡状 |

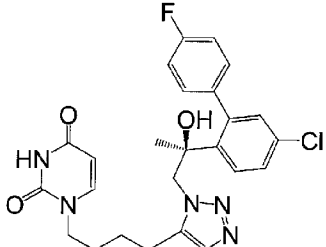
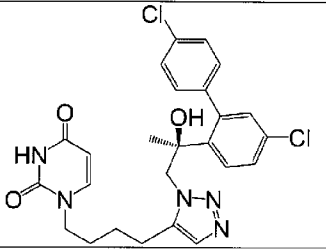
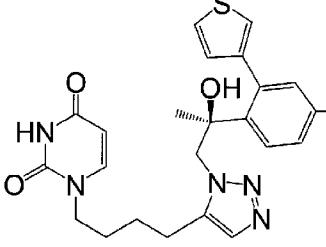
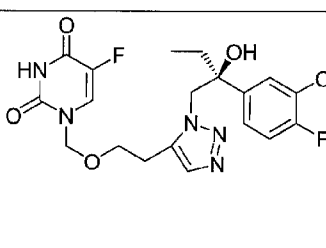
[0496]

[表37]

| 実施例番号 | アルキン(参考番号) | アジド(参考番号) | 目的物                                                                                 | 収率 % | <sup>1</sup> H NMR δ (ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 形状 |
|-------|------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 90    | 1          | 79        |    | 60   | (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>1.18 (3H, s), 1.86 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.57 (2H, t, J = 8.1 Hz), 3.66 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.29 (2H, s), 5.47 (1H, brs), 5.55 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.04 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.36-7.50 (6H, m), 7.60 (2H, t, J = 7.8 Hz), 11.25 (1H, brs)                                                                                     | 泡状 |
| 91    | 1          | 80        |    | 49   | (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>1.17 (3H, s), 1.89 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.61 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.69 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.31 (2H, s), 5.51 (1H, brs), 5.55 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.07 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 1.4, 5.1 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 2.4, 8.6 Hz), 7.49 (1H, s), 7.56 (1H, dd, J = 1.4, 3.0 Hz), 7.61-7.66 (3H, m), 11.25 (1H, brs) | 泡状 |
| 92    | 2          | 76        |  | 58   | (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>1.14 (3H, s), 1.42-1.62 (4H, m), 2.55 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.66 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.23-4.34 (2H, m), 5.45 (1H, brs), 5.55 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.03 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.34-7.42 (7H, m), 7.62 (2H, dd, J = 4.9, 7.8 Hz), 11.22 (1H, brs)                                                                                 | 泡状 |
| 93    | 2          | 77        |  | 51   | (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>1.19 (3H, s), 1.41-1.62 (4H, m), 2.54 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.64 (2H, t, J = 6.5 Hz), 4.24-4.37 (2H, m), 5.42 (1H, brs), 5.53 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.05 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.18-7.25 (3H, m), 7.35-7.45 (3H, m), 7.60 (2H, t, J = 7.0 Hz)                                                                                     | 泡状 |

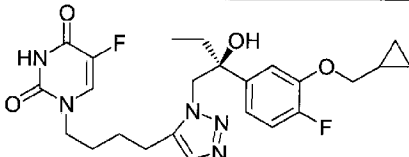
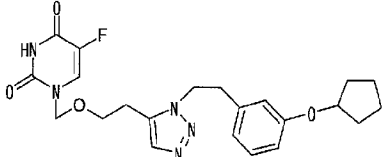
[0497]

[表38]

| 実施例番号 | アキ<br>(参考番号) | アド<br>(参考番号) | 目的物                                                                                 | 収率<br>% | <sup>1</sup> H NMR<br>$\delta$ (ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 形状 |
|-------|--------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 94    | 2            | 78           |    | 63      | (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>1.16 (3H, s), 1.42-1.61 (4H, m), 2.53 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.65 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.21-4.33 (2H, m), 5.43 (1H, brs), 5.53 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.03 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.24 (2H, t, J = 8.9 Hz), 7.34-7.42 (4H, m), 7.60 (2H, dd, J = 8.1, 9.7 Hz), 11.21 (1H, brs)                                                                                                                                                     | 泡状 |
| 95    | 2            | 79           |    | 59      | (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>1.20 (3H, s), 1.45-1.62 (4H, m), 2.51 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.66 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.22-4.35 (2H, m), 5.42 (1H, brs), 5.55 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.04 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.36-7.48 (6H, m), 7.61 (2H, dd, J = 7.8, 10.5 Hz), 11.22 (1H, brs)                                                                                                                                                                              | 泡状 |
| 96    | 2            | 80           |   | 48      | (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>1.18 (3H, s), 1.46-1.62 (4H, m), 2.59 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.67 (2H, t, J = 5.9 Hz), 4.32 (2H, s), 5.49 (1H, brs), 5.54 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.07 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 1.4, 5.1 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 2.7, 8.6 Hz), 7.41 (1H, s), 7.55-7.56 (1H, m), 7.61-7.66 (3H, m), 11.22 (1H, brs)                                                                                                                   | 泡状 |
| 97    | 12           | 34           |  | 45      | (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>0.29-0.34 (2H, m), 0.53-0.60 (2H, m), 0.66 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.14-1.24 (1H, m), 1.67-1.75 (1H, m), 1.91-2.01 (1H, m), 2.68-2.74 (2H, m), 3.64 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.80 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.42 (1H, d, J = 14.0 Hz), 4.50 (1H, d, J = 14.0 Hz), 5.02 (2H, s), 5.29 (1H, s), 6.85-6.89 (1H, m), 6.99 (1H, dd, J = 2.2, 8.6 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 5.8, 8.6 Hz), 7.42 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 6.5 Hz), 11.84 (1H, brs) | 泡状 |

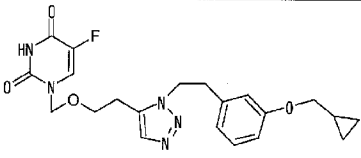
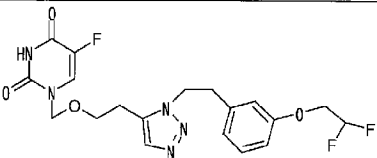
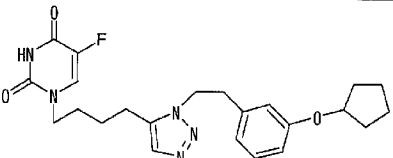
[0498]

[表39]

| 実施例番号 | アルキン (参考番号) | アジド (参考番号) | 目的物                                                                                | 収率 % | <sup>1</sup> H NMR δ (ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 形状 |
|-------|-------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 98    | 13          | 34         |   | 51   | (DMSO-d <sub>6</sub> )<br>0.28-0.33 (2H, m), 0.53-0.59 (2H, m), 0.68 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.13-1.23 (1H, m), 1.39-1.60 (4H, m), 1.69-1.79 (1H, m), 1.93-2.05 (1H, m), 2.33-2.43 (2H, m), 3.59 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.79 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.38-4.48 (2H, m), 5.29 (1H, s), 6.83-6.87 (1H, m), 6.96 (1H, dd, J = 2.2, 8.6 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 8.6, 11.1 Hz), 7.40 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 6.5 Hz), 11.72 (1H, brs) | 泡状 |
| 99    | 12          | 15         |  | 16   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>1.58-1.70 (2H, m), 1.73-1.90 (6H, m), 2.54 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.16 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.60 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.46 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.63-4.69 (1H, m), 5.04 (2H, s), 6.50 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.60 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.74 (1H, dt, J = 8.1, 1.6 Hz), 7.16 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.26 (1H, d, J = 5.9 Hz), 7.44 (1H, s), 9.33 (1H, brs)                                               | 泡状 |

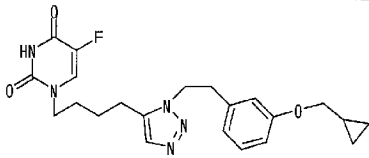
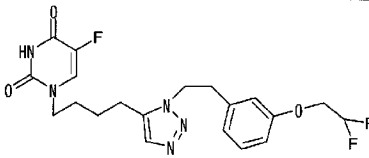
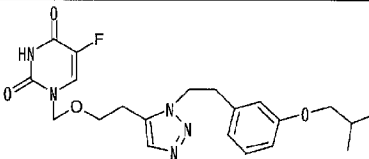
[0499]

[表40]

| 実施例番号 | アルキン(参考番号) | アジド(参考番号) | 目的物                                                                                 | 収率 % | <sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 形状 |
|-------|------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 100   | 12         | 14        |    | 36   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>0.30-0.34 (2H, m), 0.60-0.67 (2H, m), 1.22-1.29 (1H, m), 2.55 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.17 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.61 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.70 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.46 (2H, t, J = 7.0 Hz), 5.05 (2H, s), 6.54 (1H, s), 6.63 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.77 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.17 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.27 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.44 (1H, s), 9.52 (1H, brs) | 泡状 |
| 101   | 12         | 26        |   | 53   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>2.53 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.19 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.59 (2H, t, J = 6.5 Hz), 4.10 (2H, td, J = 13.2, 4.0 Hz), 4.46 (2H, t, J = 7.0 Hz), 5.05 (2H, s), 6.07 (1H, tt, J = 55.1, 3.8 Hz), 6.51 (1H, d, J = 1.4 Hz), 6.71 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.79 (1H, dd, J = 8.1, 2.7 Hz), 7.21 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.27 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.45 (1H, s), 9.64 (1H, brs)      | 泡状 |
| 102   | 13         | 15        |  | 17   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>1.39-1.50 (2H, m), 1.53-1.94 (10H, m), 2.17-2.31 (2H, m), 3.18 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.63 (2H, t, J = 7.3 Hz), 4.42 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.64-4.67 (1H, m), 6.50 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.60 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.74 (1H, dd, J = 8.4, 2.7 Hz), 7.12-7.21 (2H, m), 7.38 (1H, s)                                                                                    | 泡状 |

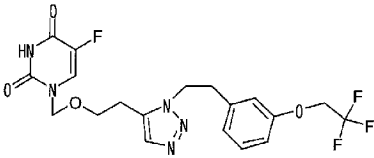
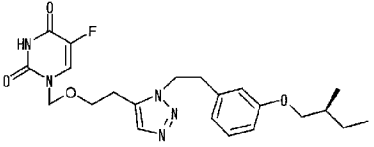
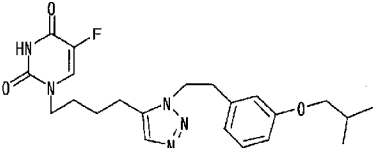
[0500]

[表41]

| 実施例番号 | アルキン(参考番号) | アジド(参考番号) | 目的物                                                                                 | 収率 % | <sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 形状 |
|-------|------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 103   | 13         | 14        |    | 34   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>0.29-0.35 (2H, m), 0.59-0.66 (2H, m), 1.22-1.29 (1H, m), 1.40-1.49 (2H, m), 1.55-1.64 (2H, m), 2.30 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.18 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.64 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.71 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.42 (2H, t, J = 6.8 Hz), 6.52 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.63 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.77 (1H, dd, J = 8.1, 1.6 Hz), 7.17 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.23 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.38 (1H, s), 9.58 (1H, brs) | 泡状 |
| 104   | 13         | 26        |   | 12   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>1.42-1.52 (2H, m), 1.56-1.74 (2H, m), 2.28 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.12 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.64 (2H, t, J = 7.3 Hz), 4.10 (2H, td, J = 13.2, 4.0 Hz), 4.43 (2H, t, J = 6.8 Hz), 6.06 (1H, tt, J = 55.1, 4.1 Hz), 6.53 (1H, d, J = 1.4 Hz), 6.70 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.79 (1H, dd, J = 7.3, 1.6 Hz), 7.17-7.23 (2H, m), 7.39 (1H, s), 9.17 (1H, brs)                                                   | 泡状 |
| 105   | 12         | 24        |  | 52   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.98-2.08 (1H, m), 2.56 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.16 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.62 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.70 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.46 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.05 (2H, s), 6.53 (1H, d, J = 1.7 Hz), 6.62 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.77 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 7.16 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.26 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.44 (1H, s)                                                     | 泡状 |

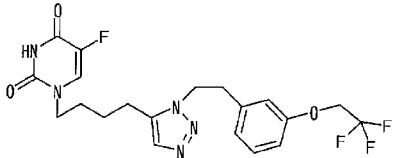
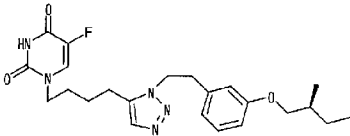
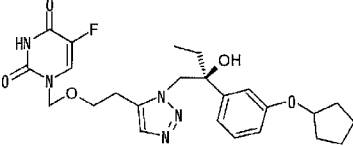
[0501]

[表42]

| 実施例番号 | アルキン (参考番号) | アジド (参考番号) | 目的物                                                                                 | 収率 % | <sup>1</sup> H NMR δ (ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 形状 |
|-------|-------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 106   | 12          | 25         |    | 43   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>2.53 (2H, t, J = 6.4 Hz),<br>3.21 (2H, t, J = 7.0 Hz),<br>3.59 (2H, t, J = 6.4 Hz),<br>4.28 (2H, q, J = 8.0 Hz),<br>4.47 (2H, t, J = 6.8 Hz),<br>5.03 (2H, s), 6.54 (1H, s),<br>6.74 (1H, d, J = 7.6 Hz),<br>6.82 (1H, dd, J = 8.3, 2.7 Hz),<br>7.00-7.25 (2H, m), 7.44 (1H, s),<br>8.97 (1H, brs)                                                                                                                                                                      | 泡状 |
| 107   | 12          | 27         |    | 11   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>0.94 (3H, t, J = 7.8 Hz),<br>0.99 (3H, d, J = 6.6 Hz),<br>1.20-1.29 (1H, m), 1.49-1.58 (1H, m), 1.78-1.86 (1H, m),<br>2.54 (2H, t, J = 6.1 Hz),<br>3.18 (2H, t, J = 6.8 Hz),<br>3.59 (2H, t, J = 6.1 Hz),<br>3.62-3.67 (1H, m),<br>3.71-3.75 (1H, m),<br>4.46 (2H, t, J = 6.8 Hz),<br>5.03 (2H, s), 6.52 (1H, d, J = 1.7 Hz),<br>6.62 (1H, d, J = 7.8 Hz),<br>6.77 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz),<br>7.17 (1H, t, J = 7.3 Hz),<br>7.23 (1H, d, J = 5.4 Hz),<br>7.44 (1H, s) | 泡状 |
| 108   | 13          | 24         |  | 17   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>1.00 (6H, d, J = 6.8 Hz),<br>1.41-1.48 (2H, m), 1.53-1.65 (2H, m), 1.99-2.07 (1H, m),<br>2.29 (2H, t, J = 7.6 Hz),<br>3.18 (2H, t, J = 6.8 Hz),<br>3.63 (2H, d, J = 6.6 Hz),<br>3.64 (2H, t, J = 6.6 Hz),<br>4.43 (2H, t, J = 7.1 Hz),<br>6.51 (1H, d, J = 1.7 Hz),<br>6.62 (1H, d, J = 7.6 Hz),<br>6.76 (1H, dd, J = 8.0, 2.2 Hz),<br>7.16 (1H, t, J = 7.7 Hz),<br>7.19 (1H, d, J = 5.4 Hz),<br>7.38 (1H, s)                                                           | 泡状 |

[0502]

[表43]

| 実施例番号 | アルキン (参考番号) | アジド (参考番号) | 目的物                                                                                 | 収率 % | <sup>1</sup> H NMR $\delta$ (ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 形状 |
|-------|-------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 109   | 13          | 25         |    | 15   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>1.42-1.50 (2H, m), 1.58-1.71 (2H, m), 2.28 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.21 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.64 (2H, t, J = 7.1 Hz), 4.29 (2H, q, J = 8.1 Hz), 4.44 (2H, t, J = 6.8 Hz), 6.56 (1H, d, J = 1.7 Hz), 6.73 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 7.17-7.24 (2H, m), 7.38 (1H, s), 9.30 (1H, brs)                                                                           | 泡状 |
| 110   | 13          | 27         |    | 10   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>0.94 (3H, t, J = 7.6 Hz), 0.99 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.22-1.27 (1H, m), 1.41-1.44 (2H, m), 1.52-1.62 (3H, m), 1.70-1.81 (1H, m), 2.28 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.18 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.61-3.74 (4H, m), 4.43 (2H, t, J = 7.1 Hz), 6.52 (1H, d, J = 1.7 Hz), 6.62 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.77 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 7.17 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.18 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.38 (1H, s) | 泡状 |
| 111   | 12          | 38         |  | 41   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>0.81 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.47-1.56 (2H, m), 1.71-1.90 (7H, m), 1.96-2.05 (1H, m), 2.58-2.64 (2H, m), 3.62-3.68 (2H, m), 3.73 (1H, brs), 4.38 (1H, d, J = 14.3 Hz), 4.53 (1H, d, J = 14.3 Hz), 4.68-4.73 (1H, m), 5.06 (2H, s), 6.68-6.72 (1H, m), 6.84-6.88 (2H, m), 7.17-7.25 (2H, m), 7.42 (1H, s), 8.34 (1H, brs)                                                                 | 泡状 |

[0503]

[表44]

| 実施例番号 | アルキル(参考番号) | アジド(参考番号) | 目的物 | 収率 % | $^1\text{H}$ NMR<br>$\delta$ (ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 形状 |
|-------|------------|-----------|-----|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 112   | 12         | 36        |     | 25   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>0.80 (3H, t, J = 7.3 Hz),<br>1.77-1.86 (1H, m), 1.94-2.05 (1H, m), 2.61-2.76 (2H, m), 3.62-3.68 (2H, m), 4.00 (1H, brs), 4.14 (2H, td, J = 13.2, 2.7 Hz), 4.39 (1H, d, J = 14.0 Hz), 4.53 (1H, d, J = 14.0 Hz), 5.07 (2H, s), 6.07 (1H, tt, J = 54.8, 3.8 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 8.1, 2.2 Hz), 6.91-6.97 (2H, m), 7.22-7.28 (2H, m), 7.44 (1H, s), 8.99 (1H, brs)  | 泡状 |
| 113   | 13         | 38        |     | 16   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>0.82 (3H, t, J = 7.6 Hz),<br>1.44-1.68 (10H, m), 1.74-1.84 (2H, m), 1.85-1.94 (1H, m), 1.99-2.06 (1H, m), 2.33-2.48 (2H, m), 3.68 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.97 (1H, brs), 4.34 (1H, d, J = 14.3 Hz), 4.48 (1H, d, J = 14.3 Hz), 4.69-4.73 (1H, m), 6.74 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 6.85-6.87 (2H, m), 7.18-7.22 (2H, m), 7.36 (1H, s), 8.43 (1H, brs)                 | 泡状 |
| 114   | 13         | 36        |     | 11   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>0.81 (3H, t, J = 7.8 Hz),<br>1.43-1.60 (2H, m), 1.62-1.72 (2H, m), 1.79-1.88 (1H, m), 1.99-2.08 (1H, m), 2.34-2.50 (2H, m), 3.70 (2H, t, J = 7.8 Hz), 4.11-4.20 (3H, m), 4.38 (1H, d, J = 14.3 Hz), 4.50 (1H, d, J = 14.3 Hz), 6.07 (1H, tt, J = 51.2, 4.1 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 8.3, 2.2 Hz), 6.93-6.97 (2H, m), 7.22-7.26 (2H, m), 7.35 (1H, s), 9.17 (1H, brs) | 泡状 |

[0504]

[表45]

| 実施例番号 | アルキン(参考番号) | アジド(参考番号) | 目的物 | 収率 % | <sup>1</sup> H NMR δ (ppm)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 形状 |
|-------|------------|-----------|-----|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 115   | 12         | 52        |     | 45   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>0.81 (3H, t, J = 7.6 Hz),<br>1.77-1.86 (1H, m), 1.99-<br>2.08 (1H, m), 2.61-2.76<br>(2H, m), 3.62-3.72 (2H,<br>m), 3.99 (1H, brs), 4.32<br>(2H, qd, J = 8.3, 1.5<br>Hz), 4.41 (1H, d, J = 14.0<br>Hz), 4.53 (1H, d, J =<br>14.0 Hz), 5.07 (2H, s),<br>6.82 (1H, dd, J = 8.3,<br>2.4 Hz), 6.95 (1H, t, J =<br>2.4 Hz), 6.99 (1H, t, J =<br>7.8 Hz), 7.24-7.29 (2H,<br>m), 7.42 (1H, brs), 8.60                                                                                 | 泡状 |
| 116   | 12         | 35        |     | 27   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>0.80 (3H, t, J = 7.6 Hz),<br>1.01 (6H, d, J = 6.8 Hz),<br>1.74-1.85 (1H, m), 2.00-<br>2.09 (2H, m), 2.63-2.76<br>(2H, m), 3.63-3.72 (4H,<br>m), 3.86 (1H, brs), 4.40<br>(1H, d, J = 13.8 Hz), 4.54<br>(1H, d, J = 13.8 Hz),<br>5.05 (2H, s), 6.76 (1H,<br>dd, J = 8.1, 2.7 Hz),<br>6.86-6.88 (2H, m), 7.19-<br>7.26 (2H, m), 7.46 (1H,<br>s)                                                                                                                                  | 泡状 |
| 117   | 13         | 52        |     | 18   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>0.82 (3H, t, J = 7.1 Hz),<br>1.52-1.61 (2H, m), 1.64-<br>1.72 (2H, m), 1.79-1.88<br>(1H, m), 1.99-2.07 (1H,<br>m), 2.34-2.49 (2H, m),<br>3.69 (2H, t, J = 6.6 Hz),<br>4.18 (1H, brs), 4.33 (2H,<br>qd, J = 8.1, 1.5 Hz),<br>4.37 (1H, d, J = 14.5 Hz),<br>4.49 (1H, d, J = 14.5<br>Hz), 6.81 (1H, dd, J =<br>8.1, 2.4 Hz), 6.96 (1H,<br>t, J = 2.4 Hz), 6.99 (1H,<br>d, J = 7.8 Hz), 7.19 (1H,<br>dd, J = 5.4, 1.0 Hz),<br>7.24-7.28 (1H, m), 7.36<br>(1H, s), 8.78 (1H, brs) | 泡状 |
| 118   | 13         | 35        |     | 15   | (CDCl <sub>3</sub> )<br>0.82 (3H, t, J = 8.1 Hz),<br>1.02 (6H, d, J = 6.3 Hz),<br>1.46-1.59 (2H, m), 1.63-<br>1.73 (2H, m), 1.77-1.86<br>(1H, m), 2.00-2.09 (2H,<br>m), 2.35-2.48 (2H, m),<br>3.66-3.72 (4H, m), 4.06<br>(1H, brs), 4.36 (1H, d, J<br>= 14.0 Hz), 4.50 (1H, d, J<br>= 14.0 Hz), 6.76 (1H, dd,<br>J = 8.3, 2.4 Hz), 6.86-<br>6.90 (2H, m), 7.18-7.22<br>(2H, m), 7.35 (1H, s)                                                                                                          | 泡状 |

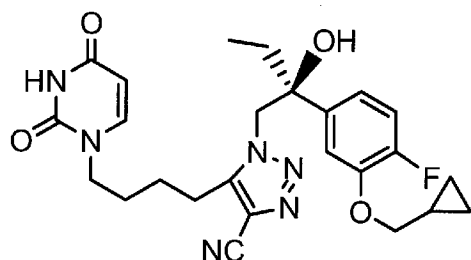
[0505] なお前記表中、実施例48、49、62の合成で用いるアジドは文献(Tetrahedron Lett., 48, 7109-7172(2007))記載の方法で得た。

[0506] 実施例119

(S)-1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル)-5-(4-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ブチル

)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボニトリルの合成

[0507] [化76]



[0508] 参考例82で得られた(S)-1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル)-5-(4-ヒドロキシブチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボニトリル(180mg)をTHF(2.2mL)に溶解し、トリフェニルホスフィン(236mg)、文献(J. Med. Chem., 49, 4183-4195(2006))記載の方法で得られたN3-ベンゾイルウラシル(145mg)及びアゾカルボン酸ジイソプロピルのトルエン溶液(1.9M、473 $\mu$ L)を加え室温で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2%メタノール/クロロホルム)で精製した。得られた化合物をメチルアミンのメタノール溶液(40%, 5.0mL)に溶解し、室温で30分撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(3%メタノール/クロロホルム)で精製することで、標記化合物(110mg、収率49%)を泡状物質として得た。

[0509]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) :

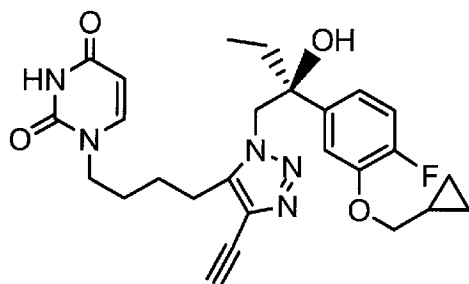
0.29-0.34(2H, m), 0.54-0.60(2H, m), 0.67(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.14-1.23(1H, m), 1.59(4H, brs), 1.73-1.81(1H, m), 1.98-2.06(1H, m), 2.76(2H, brs), 3.66(2H, brs), 3.83(2H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.61(2H, dd,  $J=14, 22\text{Hz}$ ), 5.41(1H, s), 5.54(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.88-7.15(3H, m), 7.62(1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 11.2(1H, brs)

[0510] 実施例120

(S)-1-(4-(1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル)-4-エチニル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオンの合成

[0511]

[化77]



[0512] 参考例83で得られた(S)-4-(1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル)-4-エチニル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)ブタン-1-オール(190mg)から実施例119の方法に準じて合成することで、標記化合物(82mg、50%)を泡状物質として得た。

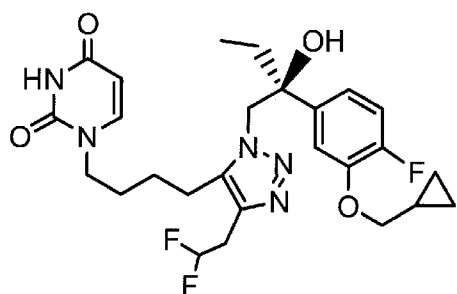
[0513]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) :

0.32-0.37 (2H, m), 0.58-0.67 (2H, m), 0.82 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.18-1.29 (1H, m), 1.43-1.69 (4H, m), 1.77-2.12 (2H, m), 2.53 (2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 3.30 (1H, s), 3.71 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.80 (2H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.85 (1H, brs), 4.42 (2H, dd,  $J=14, 33\text{Hz}$ ), 5.71 (1H, dd,  $J=2.2, 7.8\text{Hz}$ ), 6.80 (2H, m), 7.02 (1H, dd,  $J=8.4, 11\text{Hz}$ ), 7.13 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.75 (1H, brs)

[0514] 実施例121

(S)-1-(4-(1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル)-4-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの合成

[0515] [化78]



[0516] 参考例84で得られた(S)-4-(1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオ

ロフェニル)-2-ヒドロキシブチル)-4-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)ブタン-1-オール(190mg)から実施例119の方法に準じて合成することで、標記化合物(108mg、49%)を泡状物質として得た。

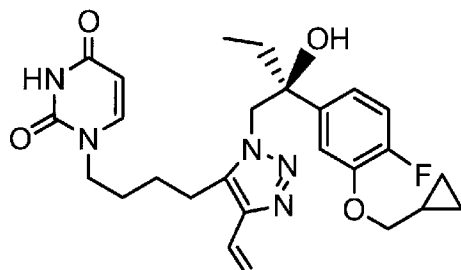
[0517]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) :

0.32-0.36 (2H, m), 0.59-0.66 (2H, m), 0.82 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.21-1.40 (3H, m), 1.62-1.69 (2H, m), 1.78-2.08 (2H, m), 2.41-2.48 (2H, m), 3.05-3.18 (2H, m), 3.68-3.75 (2H, m), 3.81 (2H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 4.23 (1H, brs), 4.40 (2H, dd,  $J=14, 18\text{Hz}$ ), 5.72 (1H, dd,  $J=2.2, 7.8\text{Hz}$ ), 5.79-6.24 (1H, m), 6.78-6.83 (1H, m), 6.94-6.99 (2H, m), 7.11 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.72 (1H, brs)

[0518] 実施例122

(S)-1-(4-(1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル)-4-ビニル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの合成

[0519] [化79]



[0520] 参考例85で得られた(S)-4-(1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル)-4-ビニル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)ブタン-1-オール(45mg)から実施例119の方法に準じて合成することで、標記化合物(29mg、収率53%)を泡状物質として得た。

[0521]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) :

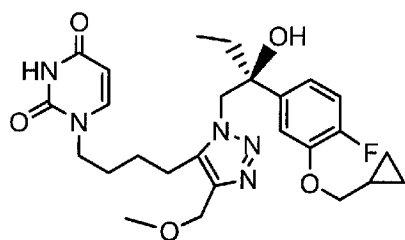
0.29-0.34 (2H, m), 0.58-0.65 (2H, m), 0.83 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.16-1.43 (3H, m), 1.56-1.67 (2H, m), 1.79-2.08 (2H, m), 2.42-2.49 (2H, m), 3.65-3.71 (2H, m), 3.77 (2H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.33 (1H, s), 4.40 (2H, dd,  $J=14.3, 27\text{Hz}$ ), 5.32 (1H, dd,  $J=1.6, 11\text{Hz}$ ), 5.71 (1H, dd,  $J=1.9, 7.8\text{Hz}$ ), 5.98 (1H, dd,  $J=18, 1.6\text{Hz}$ ), 6.47 (1H, dd,  $J=11, 18\text{Hz}$ )

, 6.81–6.90 (2H, m), 7.01 (1H, dd,  $J=11, 8.4$  Hz), 7.12 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 9.17 (1H, br s)

[0522] 実施例123

(S)-1-(4-(1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル)-4-(メトキシメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

[0523] [化80]



[0524] 参考例86で得られた(S)-2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)-1-(5-(3-ヒドロキシプロピル)-4-(メトキシメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール(105mg)から実施例119の方法に準じて合成することで、標記化合物(57mg、44%)を泡状物質として得た。

[0525]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) :

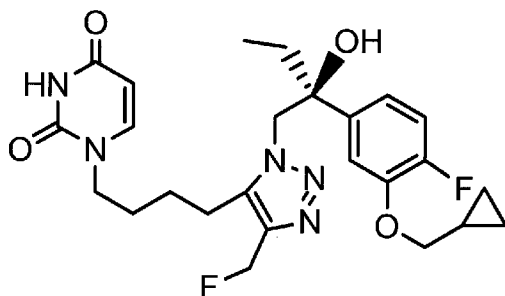
0.29–0.35 (2H, m), 0.58–0.65 (2H, m), 0.81 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.20–1.27 (1H, m), 1.37–1.48 (2H, m), 1.59–1.67 (2H, m), 1.79–2.07 (2H, m), 2.45–2.52 (2H, m), 3.28 (3H, s), 3.66–3.72 (2H, m), 3.79 (2H, d,  $J=7.0$  Hz), 4.36–4.49 (5H, m), 5.69 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 6.79–6.85 (1H, m), 6.92–7.03 (2H, m), 7.17 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 9.89 (1H, brs)

[0526] 実施例124

(S)-1-(4-(1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル)-4-(フルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの合成

[0527]

[化81]



[0528] 参考例87で得られた(S)-4-(1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル)-4-(フルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)ブタン-1-オール(100mg)から実施例119の方法に準じて合成することで、標記化合物(60mg、50%)を泡状物質として得た。

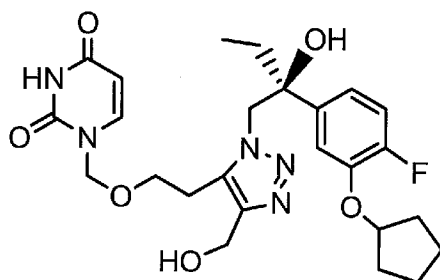
[0529]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) :

0.27-0.33 (2H, m), 0.52-0.59 (2H, m), 0.67 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.13-1.22 (1H, m), 1.33-1.59 (4H, m), 1.73-1.81 (1H, m), 1.97-2.05 (1H, m), 2.55-2.62 (2H, m), 3.63 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.78 (2H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.48 (2H, dd,  $J=14, 17\text{Hz}$ ), 5.34 (1H, s), 5.37 (2H, d,  $J=49\text{Hz}$ ), 5.52 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 6.86-6.91 (1H, m), 6.96-7.00 (1H, m), 7.09 (1H, dd,  $J=8.4, 11\text{Hz}$ ), 7.59 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 11.2 (1H, brs)

[0530] 実施例125

(S)-1-((2-(1-(2-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル)-4-(ヒドロキシメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)エトキシ)メチル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの合成

[0531] [化82]



[0532] 参考例37で得られた(S)-1-アジド-2-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-フルオ

ロフェニル)ブタン-2-オール(1.0g)と参考例11で得られたメチル5-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)ペント-2-イノエート(882mg)を1,4-ジオキサン(2.0mL)に溶解し、クロロ(ペンタメチルシクロペンタジエニル)(シクロオクタジエン)ルテニウム(II)(129mg)加え、80°Cで2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(3%メタノール/クロロホルム)で精製した。得られたメチルエステル体(1.2gの内、500mg)をTHF(4.0mL)に溶解し、水素化ホウ素リチウムのTHF溶液(2.0M, 1.38mL)を加え、50°Cで3時間撹拌した。反応液に飽和食塩水(10mL)を加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%メタノール/クロロホルム)で精製することで、標記化合物(120mg、収率25%)を泡状物質として得た。

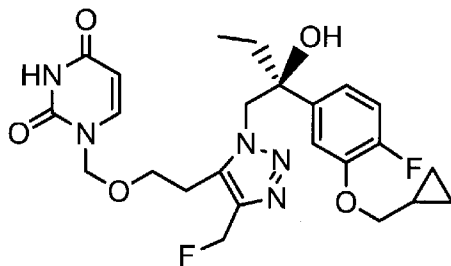
[0533]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm):

0.65 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.56-2.04 (10H, m), 2.93-3.03 (2H, m), 3.64 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 4.47-4.68 (4H, m), 4.75-4.80 (1H, m), 4.99 (2H, s), 5.27 (1H, t,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 5.48 (1H, s), 5.54 (1H, dd,  $J=2.2, 8.1\text{Hz}$ ), 6.89-7.13 (3H, m), 7.55 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 11.3 (1H, brs)

[0534] 実施例126

(S)-1-((2-(1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル)-4-(フルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)エトキシ)メチル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの合成

[0535] [化83]



[0536] 参考例90で得られた(S)-1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)-2-(トリメチルシリルオキシ)ブチル)-4-(フルオロメチル)-5-(3-(メ

トキシメトキシ)プロピル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール(35mg)から参考例11の方法に準じて合成することで、標記化合物(17mg、収率17%)を泡状物質として得た。

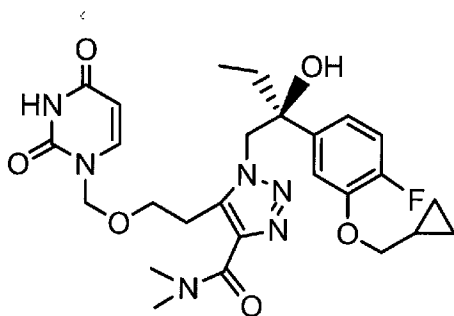
[0537]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) :

0.30-0.36 (2H, m), 0.59-0.67 (2H, m), 0.79 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.19-1.29 (1H, m), 1.71-1.84 (1H, m), 1.97-2.10 (1H, m), 2.80 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 3.61-3.71 (2H, m), 3.80 (2H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.90 (1H, s), 4.48 (2H, dd,  $J=14, 30\text{Hz}$ ), 5.03 (2H, s), 5.38 (2H, d,  $J=49\text{Hz}$ ), 5.71 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.80-7.02 (3H, m), 7.07 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 8.90 (1H, brs)

[0538] 実施例127

(S)-1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル)-5-(2-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)エチル)-N,N-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミドの合成

[0539] [化84]



[0540] 参考例34で得られた(S)-1-アジド-2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)ブタン-2-オール(3.68g)と参考例11から得られるメチル5-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)ペント-2-イノエート(3.0g)を1,4-ジオキサン(70mL)に溶解し、クロロ(ペンタメチルシクロペンタジエニル)(シクロオクタジエン)ルテニウム(II)(456mg)加え、80°Cで2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2.5%メタノール/クロロホルム)で精製した。得られたメチルエステル体

(5.8g)をメタノール(7.0mL)、水(5.0mL)に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液(4.0M, 8.1mL)を加え、50°Cで4時間攪拌した。強酸性陽イオン交換樹脂(DIAION PK212, H<sup>+</sup>form)を加え反応液を酸性にした後、樹脂を濾去し、メタノール(50mL)及び水(50mL)で洗浄後、合一した濾液を減圧濃縮し、残渣をトルエン(20mL×4)で共沸した。

[0541] 得られたカルボン酸(4.3g)をDMF(30mL)に溶解し、EDC・HCl(2.4g)、HOBt(1.46g)、トリエチルアミン(2.42mL)及び容易に入手可能なジメチルアミン塩酸塩(1.35g)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%メタノール/クロロホルム)で精製することで、標記化合物(3.8g、収率84%)を泡状物質として得た。

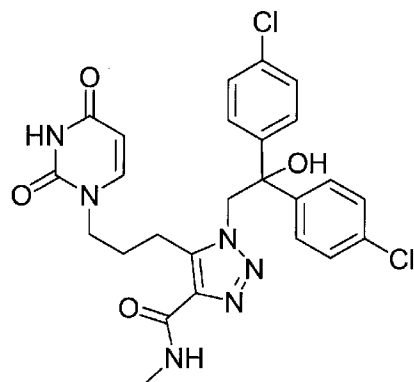
[0542] <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):

0.30-0.36(2H, m), 0.60-0.67(2H, m), 0.80(3H, t, J=7.3Hz), 1.19-1.30(1H, m), 1.70-2.08(2H, m), 2.91-3.11(5H, m), 3.39(3H, s), 3.75-3.88(4H, m), 4.52(2H, dd, J=14, 18Hz), 5.02(2H, s), 5.66(1H, dd, J=2.2, 7.8Hz), 6.80-6.86(1H, m), 6.97-7.09(3H, m), 8.71(1H, brs)

[0543] 実施例128

1-(2,2-ビス(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-5-(3-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)プロピル)-N-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミドの合成

[0544] [化85]



[0545] 参考例88により得られるメチル1-(2,2-ビス(4-クロロフェニル)-2-ヒドロ

キシエチル)-5-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート(80mg)から実施例119の方法に準じて合成することで、標記化合物(53mg、55%)を泡状物質として得た。

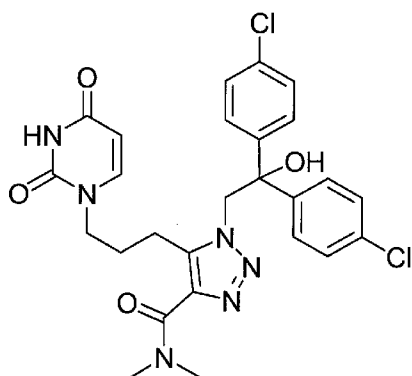
[0546]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) :

1. 79-1.91 (2H, m), 2. 70 (3H, d,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 2. 89-2.95 (2H, m), 3. 69 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 5. 12 (2H, s), 5. 56 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 6. 50 (1H, s), 7. 34-7.42 (8H, m), 7. 61 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 8. 27 (1H, q,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 11. 23 (1H, brs)

[0547] 実施例129

1-(2,2-ビス(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-5-(3-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)プロピル)-N,N-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミドの合成

[0548] [化86]



[0549] 参考例89により得られる1-(2,2-ビス(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-5-(3-ヒドロキシプロピル)-N,N-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(80mg)から実施例119の方法に準じて合成することで、標記化合物(61mg、63%)を泡状物質として得た。

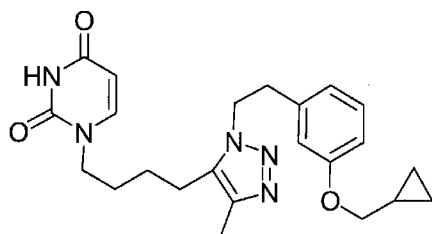
[0550]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) :

1. 70-1.85 (2H, m), 2. 71-2.78 (2H, m), 2. 93 (3H, s), 3. 09 (3H, s), 3. 64 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 5. 08 (2H, s), 5. 55 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 6. 49 (1H, brs), 7. 31-7.42 (8H, m), 7. 57 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ )

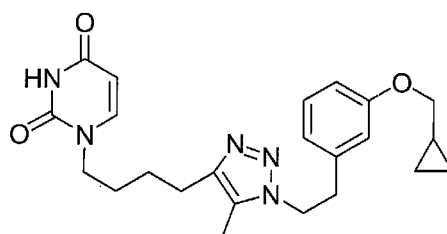
[0551] 実施例130及び131

1-(4-(1-(3-(シクロプロピルメトキシ)フェネチル)-4-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン及び1-(4-(1-(3-(シクロプロピルメトキシ)フェネチル)-4-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの合成

[0552] [化87]



実施例130



実施例131

[0553] 参考例91で得られた4-(1-(3-(シクロプロピルメトキシ)フェネチル)-4-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)ブタン-1-オールと4-(1-(3-(シクロプロピルメトキシ)フェネチル)-5-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ブタン-1-オールの位置異性体混合物(151mg)から実施例119の方法に準じて合成し、得られた位置異性体混合物を逆相カラムクロマトグラフィー(RP-18, 50%メタノール水溶液)で分離することで、標記化合物(実施例130 : 54mg, 収率39%、実施例131 : 40mg, 収率29%)をそれぞれ泡状物質として得た。

[0554] 実施例130

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) :

0.26-0.28 (2H, m), 0.52-0.56 (2H, m), 1.10-1.30 (3H, m), 1.46-1.51 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.43-2.50 (2H, m), 3.04 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.59 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.71 (2H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.39 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 5.51 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 6.66-6.76 (3H, m), 7.13 (1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.57 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 11.2 (1H, brs)

[0555] 実施例131

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) :

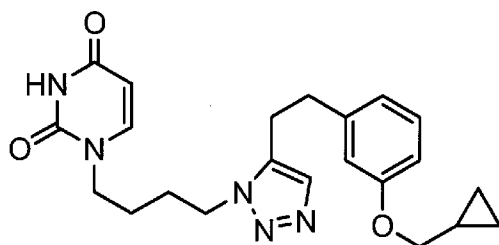
0.27-0.31 (2H, m), 0.51-0.56 (2H, m), 1.10-1.26 (1H, m), 1.51 (4H, m), 1.94 (3H, s), 2.47-2.50 (2H, m), 3.00 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.63 (2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 3.72 (2H, d,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 4.40 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 5.48 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.60-6.75 (3H, m), 7.12 (1H, t,

$J=7.8\text{Hz}$ ), 7.56 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 11.1 (1H, brs)

[0556] 実施例132

1-(4-(5-(3-(シクロプロピルメトキシ)フェネチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ブチル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの合成

[0557] [化88]



[0558] 参考例92で得られた1-(ブト-3-イニル)-3-(シクロプロピルメトキシ)ベンゼン(60mg)と参考例94から得られる1-(4-アジドブチル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(40mg)から実施例1の方法に準じて合成することで、標記化合物(53mg、収率65%)を泡状物質として得た。

[0559]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) :

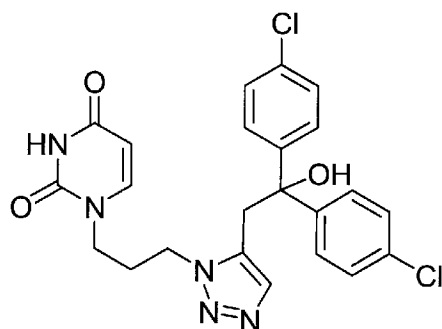
0.31-0.37 (2H, m), 0.61-0.68 (2H, m), 1.18-1.32 (1H, m), 1.60-1.70 (2H, m), 1.77-1.87 (2H, m), 2.93 (4H, s), 3.69 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.77 (2H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.15 (2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 5.69 (1H, dd,  $J=2.2, 7.8\text{Hz}$ ), 6.70-6.79 (3H, m), 7.12 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.20 (1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.49 (1H, s), 8.61 (1H, brs)

[0560] 実施例133

1-(3-(5-(2,2-ビス(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)プロピル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの合成

[0561]

[化89]



[0562] 参考例93で得られた1,1-ビス(4-クロロフェニル)ブト-3-イン-1-オール(80 mg)と参考例95で得られた1-(3-アジドプロピル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(54mg)から実施例1の方法に準じて合成することで、標記化合物(60mg、収率46%)を泡状物質として得た。

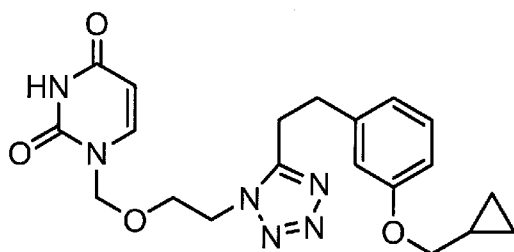
[0563]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) :

1. 97-2. 06 (2H, m), 3. 64-3. 69 (4H, m), 4. 22 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 5. 55 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 6. 29 (1H, brs), 6. 95 (1H, s), 7. 34 (4H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7. 44 (4H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7. 58 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ )

[0564] 実施例134

1-((2-(5-(3-(シクロプロピルメトキシ)フェネチル)-1H-テトラゾール-1-イル)エトキシ)メチル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの合成

[0565] [化90]



[0566] 参考例96で得られたN-(2-((3-ベンゾイル-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)エチル)-3-(3-(シクロプロピルメトキシ)フェニル)プロパンアミド(350mg)をTHF(10mL)に溶解し、トリフェニルホスフィン(374mg)、アゾジカルボン酸ジイソプロピルのトルエン溶液(1.9M, 747  $\mu\text{L}$ )及

びトリメチルシリルアジド(186  $\mu$ L)を加え50°Cで10時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1.5%メタノール/クロロホルム)で精製した。得られた化合物をメチルアミンのメタノール溶液(40%, 3.0mL)に溶解し、室温で30分攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2.5%メタノール/クロロホルム)で精製することで、標記化合物(150mg、収率51%)を無色ガム状物質として得た。

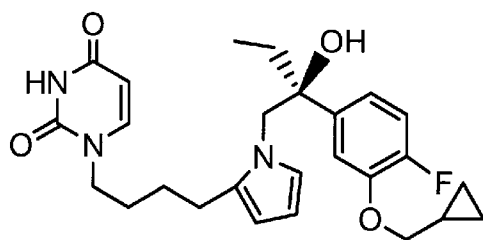
[0567]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) :

0.31-0.37 (2H, m), 0.61-0.68 (2H, m), 1.19-1.29 (1H, m), 3.14 (4H, s), 3.76 (2H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.91 (2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 4.17 (2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 4.99 (2H, s), 5.70 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 6.68-6.78 (3H, m), 6.98 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.19 (1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.20 (1H, brs)

[0568] 実施例135

(S)-1-(4-(1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル)-1H-ピロール-2-イル)ブチル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの合成

[0569] [化91]



[0570] 参考例99で得られた(S)-4-(1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル)-1H-ピロール-2-イル)ブタン-1-オール(105mg)から実施例119の方法に準じて合成することで、標記化合物(94mg、収率75%)を泡状物質として得た。

[0571]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) :

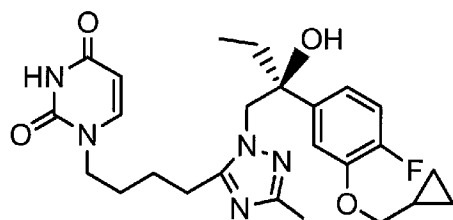
0.25-0.26 (2H, m), 0.52-0.55 (2H, m), 0.67 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.11-1.20 (1H, m), 1.31-1.35 (2H, m), 1.48-1.51 (2H, m), 1.60-1.72 (1H, m), 1.90-1.97 (1H, m), 2.07-2.

10 (2H, m), 3.60 (2H, t, J=6.8Hz), 3.71 (2H, d, J=7.0Hz), 3.88 (2H, s), 5.05 (1H, s), 5.51 (1H, d, J=7.8Hz), 5.56–5.57 (1H, m), 5.78 (1H, t, J=3.2Hz), 6.51–6.53 (1H, m), 6.78–6.85 (2H, m), 7.01–7.10 (1H, m), 7.59 (1H, d, J=7.8Hz), 11.2 (1H, brs)

[0572] 実施例136

(S)-1-(4-(1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル)-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの合成

[0573] [化92]



[0574] 参考例100で得られた(S)-4-(1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル)-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ブタン-1-オール(120mg)から実施例119の方法に準じて合成することで、標記化合物(80mg、収率53%)を泡状物質として得た。

[0575]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) :

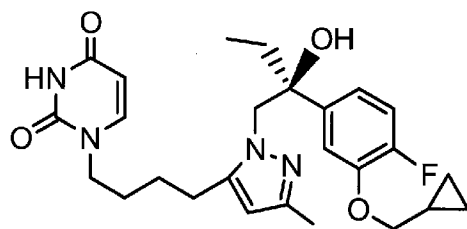
0.29–0.33 (2H, m), 0.52–0.59 (2H, m), 0.66 (3H, t, J=7.0Hz), 1.13–1.23 (1H, m), 1.46–1.48 (4H, m), 1.73–1.83 (1H, m), 1.90–2.00 (1H, m), 2.14 (3H, s), 2.29–2.33 (2H, m), 3.69 (2H, t, J=6.8Hz), 3.78 (2H, d, J=7.3Hz), 4.15 (2H, d, J=4.6Hz), 5.29 (1H, s), 5.53 (1H, d, J=7.8Hz), 6.90–7.12 (3H, m), 7.59 (1H, d, J=7.8Hz), 11.2 (1H, brs)

[0576] 実施例137

(S)-1-(4-(1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ブチル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの合成

[0577]

[化93]



[0578] 参考例102で得られた(S)-4-(1-(2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ブタン-1-オール(71mg)から実施例119の方法に準じて合成することで、標記化合物(70mg、収率80%)を泡状物質として得た。

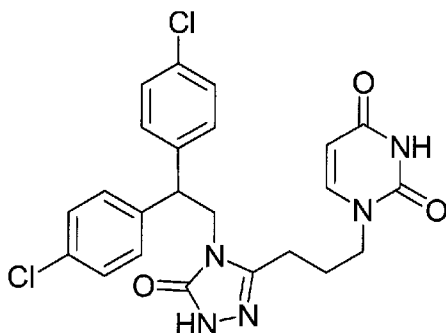
[0579]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) :

0.27-0.29 (2H, m), 0.53-0.57 (2H, m), 0.66 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.10-1.60 (4H, m), 1.65-1.75 (1H, m), 1.88-2.01 (1H, m), 2.08 (3H, s), 2.17 (1H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.59 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.74 (2H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.07 (2H, dd,  $J=14.4, 7.0\text{Hz}$ ), 5.52 (2H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 5.67-5.69 (2H, m), 6.81-6.86 (2H, m), 7.00-7.07 (1H, m), 7.58 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 11.2 (1H, brs)

[0580] 実施例138

1-(3-(4-(2,2-ビス(4-クロロフェニル)エチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)プロピル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンの合成

[0581] [化94]



[0582] 参考例103で得られたtert-ブチル4-(2,2-ビス(4-クロロフェニル)エチル)-

3-(3-ヒドロキシプロピル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-カルボキシレート(73mg)をTHF(1.5mL)に溶解し、トリフェニルホスフィン(51mg)、文献(J. Med. Chem., 49, 4183-4195(2006))記載の方法で得られたN3-ベンゾイルウラシル(35mg)及びアゾカルボン酸ジイソプロピルのトルエン溶液(1.9M、101  $\mu$ L)を加え室温で45分撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(70%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた化合物をメチルアミンのメタノール溶液(40%, 1.5mL)に溶解し、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をトルエン(2.0mL  $\times$  2)で共沸した。残渣を塩化水素-ジオキサン溶液(4.0M, 1.5mL)に溶解し、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をトルエン(2.0mL  $\times$  3)で共沸した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(8%メタノール/クロロホルム)で精製することで、標記化合物(48mg、収率66%)を泡状物質として得た。

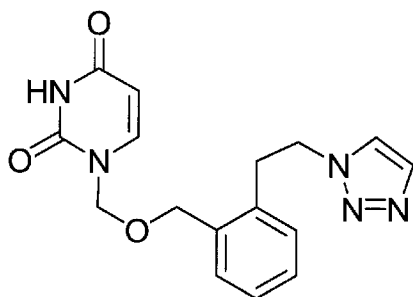
[0583]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm):

1.66-1.77 (2H, m), 2.14-2.19 (2H, m), 3.62 (2H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 4.13 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 4.51 (1H, t,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 5.54 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.29-7.37 (8H, m), 7.54 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 11.23 (1H, brs), 11.39 (1H, brs)

[0584] 実施例139

1-((2-(2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル)ベンジルオキシ)メチル)ピリミジン-2,4-(1H,3H)-ジオンの合成

[0585] [化95]



[0586] 参考例104で得られた化合物(49mg)をトルエン(4.0mL)に溶解し、容易に入手可能なトリメチルシリルアセチレン(1.1mL)を加え120°Cで60時間撹

拌した。反応液を放冷後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（2%メタノール/クロロホルム）で精製した。得られた無色泡状物質（60mg）の内、一部（42mg）をTHF（2.0mL）に溶解し、TBAFのTHF溶液（1.0M, 158  $\mu$ L）を加え70°Cで4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（4%メタノール/クロロホルム）で精製することで、標記化合物（33mg, 収率96%）を泡状物質として得た。

[0587]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm):

3. 13–3. 18 (2H, m), 4. 56–4. 61 (4H, m), 5. 17 (2H, s), 5. 58 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7. 06–7. 33 (4H, m), 7. 67 (1H, d,  $J=0.9\text{Hz}$ ), 7. 72 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7. 99 (1H, d,  $J=0.9\text{Hz}$ ), 11. 33 (1H, brs)

[0588] 実施例140～142

以下の化合物は参考例104～106の化合物と容易に入手可能若しくは文献（実施例140: J. Org. Chem., 53, 2489–2496 (1988)）記載の方法で得られたアセチレン化合物から、実施例139の方法に準じて合成した。

[0589] 実施例140

1-((2-(2-(5-(チアゾール-2-イル)-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)エチル)ベンジルオキシ)メチル)ピリミジン-2, 4-(1H, 3H)-ジオン

[0590] 実施例141

1-((2-(2-(5-フェニル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)エチル)ベンジルチオ)メチル)ピリミジン-2, 4-(1H, 3H)-ジオン

[0591] 実施例142

1-((2-(2-(5-フェニル-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)プロピル)ベンジルオキシ)メチル)ピリミジン-2, 4-(1H, 3H)-ジオン

[0592]



[0595] 参考例104で得られた化合物 (200mg) をトルエン (10mL) に溶解し、容易に入手可能なフェニルアセチレン (203  $\mu$ L) を加え120°Cで72時間攪拌した。反応液を放冷後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2%メタノール/クロロホルム)、及びC18逆相カラムクロマトグラフィー (50%メタノール/水) で精製することで、標記化合物 (実施例143 : 88mg, 収率33%、実施例144 : 92mg, 収率34%) を泡状物質として得た。

[0596] 実施例143

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) :

3. 26 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4. 56 (2H, s), 4. 62 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 5. 16 (2H, s), 5. 69 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7. 10–7. 13 (1H, m), 7. 24–7. 40 (7H, m), 7. 54 (1H, s), 7. 75 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 9. 69 (1H, brs)

[0597] 実施例144

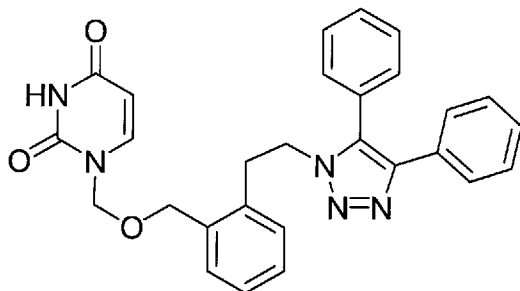
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) :

3. 08 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4. 38 (2H, s), 4. 57 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 5. 03 (2H, s), 5. 57 (1H, d,  $J=2.2, 7.9\text{Hz}$ ), 6. 81–6. 85 (1H, m), 7. 09–7. 30 (5H, m), 7. 43–7. 46 (3H, m), 7. 62 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7. 80 (1H, s), 11. 31 (1H, brs)

[0598] 実施例145

1-((2-(2-(4,5-ジフェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル)ベンジルオキシ)メチル)ピリミジン-2,4-(1H,3H)-ジオンの合成

[0599] [化97]



[0600] 参考例104で得られた化合物 (30mg) をトルエン (2.0mL) に溶解し、容易に入手可能なジフェニルアセチレン (54mg) を加え120°Cで96時間攪拌した。

反応液を放冷後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（1%メタノール/クロロホルム）で精製することで、標記化合物（33mg, 収率69%）を無色泡状物質として得た。

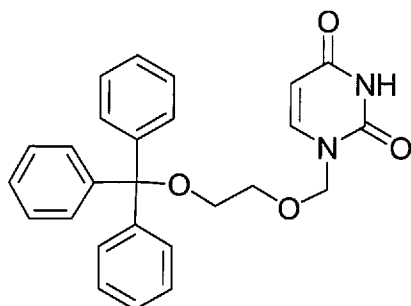
[0601]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) :

3. 08 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ) , 4. 33–4. 39 (4H, m) , 5. 02 (2H, s) , 5. 58 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ) , 6. 80–6. 83 (1H, m) , 7. 11–7. 31 (8H, m) , 7. 38–7. 51 (5H, m) , 7. 63 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ) , 11. 31 (1H, brs)

[0602] 比較例 1

1-((2-トリチルオキシ)エトキシ)メチル)ピリミジン-2, 4-(1H, 3H)-ジオン

[0603] [化98]



[0604] 前記化合物は国際公開2005-065689号に、最もヒトデオキシウリジントリホスファターゼ（以下、dUTPase）阻害活性の強い化合物として記載されており、本発明化合物と活性の比較をするため国際公開W02005-065689号記載の方法で合成した。

[0605] 試験例 1 ヒトdUTPase阻害作用

本発明化合物のヒトdUTPaseに対する阻害活性を、下記方法により[5- $^3\text{H}$ ]デオキシウリジントリホスフェート（以下、[5- $^3\text{H}$ ]dUTP)からの[5- $^3\text{H}$ ]デオキシウリジンモノホスフェート（以下、[5- $^3\text{H}$ ]dUMP)の生成を測定することにより求めた。

すなわち、1  $\mu\text{M}$  dUTP（588Bq/mLの[5- $^3\text{H}$ ]dUTPを含む）0.02mL、0.2Mトリス緩衝液（pH7.4）0.05mL、16mM塩化マグネシウム0.05mL、20mM2-メルカプトエタノール0.02mL、1%ウシ胎児血清由来アルブミン水溶液0.02mL、種々濃度の被

検化合物溶液又は対照として純水0.02mL及び大腸菌を用いて発現させ精製したヒトdUTPase溶液0.02mLの計0.2mLを37°Cで15分間反応させた。反応後直ちに100°Cの水浴中で1分間加熱して反応を停止させ、15000rpmで2分間遠心分離した。遠心分離後、得られた上清の一部（150 $\mu$ L）をAtlantis dC18カラム（Waters社製、4.6 $\times$ 250mm）を用いて高速液体クロマトグラフ（島津製作所製、Prominence）にて分析した。流速0.8mL/minで移動相A（10mMリン酸二水素カリウム（pH6.7）、10mMテトラブチルアンモニウム、0.25%メタノール）と移動相B（50mMリン酸二水素カリウム（pH6.7）、5.6mMテトラブチルアンモニウム、30%メタノール）の4:6混液から移動相Bへの30分間濃度勾配により溶離した。溶離液に1:2の比率でシンチレーター（パーキンエルマー社製、Ultima-FloAP）を混和し、Radiomatic Flow Scintillation Analyzer（パーキンエルマー社製、525TR）にて生成した[5-<sup>3</sup>H]dUMP（RT10.2min）の放射活性を測定した。

[0606] 被検化合物の阻害活性は次式により求め、ヒトdUTPaseによって生成する[5-<sup>3</sup>H]dUMPの量を50%阻害する被検液の濃度をIC<sub>50</sub>（ $\mu$ M）として表47に示した。

[0607] [数1]

阻害率（%）＝

$$\left[ 1 - \frac{\text{被検液存在下の [5-}^3\text{H] dUMP 量 (dpm)}}{\text{対照の [5-}^3\text{H] dUMP 量 (dpm)}} \right] \times 100$$

[0608] 以下の表にヒトdUTPase阻害活性データを示す。

[0609]

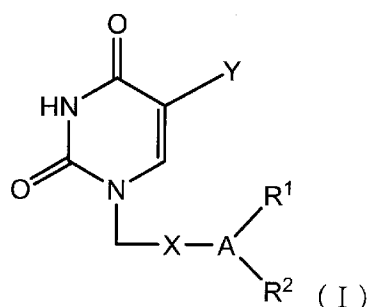
[表47]

| 実施例<br>番号 | IC <sub>50</sub><br>( $\mu$ M) | 実施例<br>番号 | IC <sub>50</sub><br>( $\mu$ M) | 実施例<br>番号 | IC <sub>50</sub><br>( $\mu$ M) | 実施例<br>番号 | IC <sub>50</sub><br>( $\mu$ M) |
|-----------|--------------------------------|-----------|--------------------------------|-----------|--------------------------------|-----------|--------------------------------|
| 1         | 0.34                           | 35        | 0.51                           | 78        | 9.07                           | 115       | 2.41                           |
| 2         | 0.61                           | 36        | 0.25                           | 79        | 5.91                           | 116       | 6.91                           |
| 3         | 1.27                           | 37        | 0.14                           | 80        | 0.61                           | 117       | 1.15                           |
| 4         | 2.15                           | 38        | 1.55                           | 81        | 7.45                           | 118       | 3.99                           |
| 5         | 2.15                           | 39        | 0.44                           | 82        | 3.76                           | 119       | 0.35                           |
| 6         | 1.73                           | 40        | 1.73                           | 83        | 0.72                           | 120       | 0.19                           |
| 7         | 2.30                           | 41        | 1.60                           | 84        | 1.31                           | 121       | 1.51                           |
| 8         | 2.48                           | 42        | 1.08                           | 85        | 1.72                           | 122       | 0.76                           |
| 9         | 0.09                           | 43        | 1.09                           | 86        | 1.42                           | 123       | 1.22                           |
| 10        | 0.13                           | 44        | 0.13                           | 87        | 4.02                           | 124       | 0.44                           |
| 11        | 0.04                           | 45        | 0.26                           | 88        | 3.51                           | 125       | 0.41                           |
| 12        | 0.05                           | 46        | 0.64                           | 89        | 2.31                           | 126       | 0.19                           |
| 13        | 0.25                           | 47        | 0.89                           | 90        | 4.21                           | 127       | 0.60                           |
| 14        | 0.07                           | 49        | 9.93                           | 91        | 1.06                           | 130       | 0.50                           |
| 15        | 0.11                           | 51        | 2.50                           | 92        | 4.03                           | 131       | 7.66                           |
| 16        | 0.44                           | 53        | 0.79                           | 93        | 4.59                           | 132       | 0.58                           |
| 17        | 2.10                           | 54        | 5.10                           | 94        | 6.57                           | 134       | 0.92                           |
| 18        | 0.93                           | 55        | 4.28                           | 95        | 9.54                           | 135       | 0.34                           |
| 19        | 0.14                           | 57        | 0.50                           | 97        | 0.53                           | 136       | 0.39                           |
| 20        | 0.21                           | 60        | 6.19                           | 98        | 0.24                           | 137       | 0.28                           |
| 21        | 0.24                           | 61        | 3.34                           | 99        | 1.86                           | 140       | 9.53                           |
| 22        | 0.19                           | 62        | 5.54                           | 100       | 3.79                           | 141       | 1.39                           |
| 23        | 0.26                           | 65        | 1.38                           | 101       | 3.70                           | 142       | 1.66                           |
| 24        | 0.40                           | 67        | 0.41                           | 102       | 0.74                           | 145       | 4.24                           |
| 25        | 0.68                           | 68        | 1.13                           | 103       | 1.44                           | 比較例 1     | 185                            |
| 26        | 0.81                           | 69        | 3.87                           | 104       | 0.74                           |           |                                |
| 27        | 0.08                           | 70        | 0.89                           | 106       | 5.14                           |           |                                |
| 28        | 1.08                           | 71        | 1.81                           | 108       | 2.67                           |           |                                |
| 29        | 1.05                           | 72        | 0.90                           | 109       | 1.39                           |           |                                |
| 30        | 0.89                           | 73        | 0.89                           | 110       | 7.84                           |           |                                |
| 31        | 2.07                           | 74        | 6.18                           | 111       | 2.23                           |           |                                |
| 32        | 1.03                           | 75        | 2.51                           | 112       | 1.97                           |           |                                |
| 33        | 0.39                           | 76        | 3.94                           | 113       | 1.09                           |           |                                |
| 34        | 1.05                           | 77        | 2.48                           | 114       | 0.71                           |           |                                |

## 請求の範囲

[請求項1] 一般式 (I)

[化1]



〔一般式 (I) 中、Xは、炭素原子間又は末端にヘテロ原子を有していてもよい2価の炭化水素基を示し、Yは水素原子又はフッ素原子を示し、

Aは置換基を有していてもよい含窒素不飽和複素環基を示し、

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、同一又は相異なって、水素原子、シアノ基、置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数2～6のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数2～6のアルキニル基、モノアルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、アリール基、不飽和複素環基、又は置換基を有していてもよいアラルキル基を示す。〕

で表されるウラシル化合物又はその塩。

[請求項2] Xが、炭素原子間又は末端に酸素原子を有していてもよい炭素数1～6のアルキレン基、炭素数6～14の2価のアリール基、又は炭素原子間若しくは末端に酸素原子若しくは硫黄原子を有していてもよい炭素数6～20の2価のアルキルーフェニルーアルキル基を示し、Yが水素原子又はフッ素原子を示し、

Aが置換基を有していてもよい3～6員環の含窒素不飽和複素環基を示し、

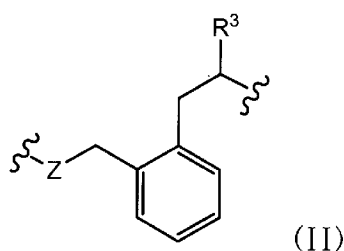
R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、同一又は相異なって、水素原子、シアノ基、置換基

を有していてもよい炭素数 1～6 のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 2～6 のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数 2～6 のアルキニル基、モノアルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、炭素数 6～14 のアリール基、不飽和複素環基、又は置換基を有していてもよい炭素数 7～24 のアラルキル基を示す請求項 1 記載のウラシル化合物又はその塩。

[請求項3]

X が、炭素原子間又は末端に酸素原子を有していてもよい炭素数 2～3 の直鎖状のアルキレン基、炭素数 4～6 の分岐状のアルキレン基、フェニレン基又は下記一般式 (II)

[化2]



(式 (II) 中、Z は酸素原子又は硫黄原子を示し、R<sup>3</sup> は、水素原子又は炭素数 1～6 のアルキル基を示し、式 (II) 中の Z 末端は式 (I) 中のメチレン基と結合し、式 (II) 中の炭素末端は、式 (I) 中の A と結合する。)

で表される基を示し、

Y が水素原子又はフッ素原子を示し、

A がオキソ基を有していてもよい 5 員環の含窒素不飽和複素環基を示し、

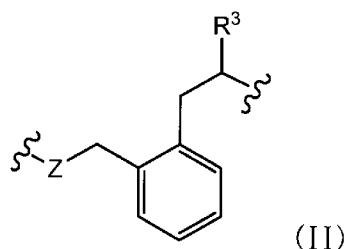
R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> が、同一又は相異なって、水素原子、シアノ基、置換基として、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又は炭素数 1～6 のアルコキシ基のいずれかを有していてもよい炭素数 1～6 のアルキル基、ビニル基、エチニル基、モノメチルアミノカルボニル基、ジメチルアミノカルボニル基、フェニル基、不飽和複素環基、置換基として、置換

基を有していてもよい炭素数 1～6 のアルコキシ基、又はフェニル基のいずれかを有していてもよいベンジル基、又は置換基として、ヒドロキシ基、炭素数 1～6 のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 1～6 アルコキシ基、炭素原子間に酸素原子を有していてもよい炭素数 3～7 のシクロアルコキシ基、置換基を有していてもよいフェニル基、又は置換基を有していてもよいチエニル基のいずれかを有していてもよいフェニルエチル基を示す請求項 1 又は 2 記載のウラシル化合物又はその塩。

[請求項4]

X が、炭素原子間又は末端に酸素原子を有していてもよい炭素数 2～3 の直鎖状のアルキレン基、炭素数 4～6 の分岐状のアルキレン基、フェニレン基又は下記一般式 (II)

[化3]



(式 (II) 中、Z は酸素原子又は硫黄原子を示し、 $R^3$  は、水素原子又はメチル基を示し、式 (II) 中の Z 末端は式 (I) 中のメチレン基と結合し、式 (II) 中の炭素末端は、式 (I) 中の A と結合する。) で表される基を示し、

Y が水素原子又はフッ素原子を示し、

A がオキソ基を有していてもよい 5 員環の含窒素不飽和複素環基を示し、

$R^1$  が、水素原子、シアノ基、置換基としてハロゲン原子、ヒドロキシ基、又は炭素数 1～6 のアルコキシ基のいずれかを有していてもよい炭素数 1～6 のアルキル基、ビニル基、エチニル基、モノメチルアミノカルボニル基、ジメチルアミノカルボニル基、フェニル基を示

し、

$R^2$ が、置換基として、置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルコキシ基、又はフェニル基のいずれかを有していてもよいベンジル基を示すか、置換基としてヒドロキシル基、炭素数1～6のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数1～6アルコキシ基、炭素原子間に酸素原子を有していてもよい炭素数3～7のシクロアルコキシ基、置換基を有していてもよいフェニル基、チアゾリル基、又は置換基を有していてもよいチエニル基のいずれかを有していてもよいフェニルエチル基を示す請求項1～3のいずれかに記載のウラシル化合物又はその塩。

[請求項5]

Xが、炭素原子間又は末端に酸素原子を有していてもよいエチレン基、炭素原子間又は末端に酸素原子を有していてもよいトリメチレン基、ジメチルトリメチレン基、フェニレン基を示し、

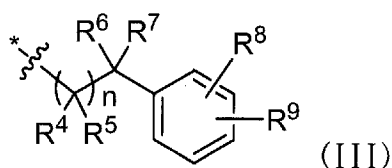
Yが水素原子又はフッ素原子を示し、

Aは、ピロリル基、ピラゾリニル基、オキシ基を有していてもよいトリアゾリル基又はテトラゾリル基を示し、

$R^1$ が、水素原子、シアノ基、メチル基、モノフルオロメチル基、ジフルオロエチル基、ヒドロキシメチル基、メトキシメチル基、ビニル基、エチニル基、モノメチルアミノカルボニル基、ジメチルアミノカルボニル基又はフェニル基を示し、

$R^2$ が、水素原子、フェニル基、又は下記一般式 (III)

[化4]



(nは0又は1を示し、

n=0のとき、 $R^6$ 及び $R^7$ は、同一又は相異なって、水素原子又はフェニル基を示し、 $R^8$ 及び $R^9$ は、同一又は相異なって、水素原子又は

置換基を有していてもよい炭素数 1～6 のアルコキシ基を示し、

$n = 1$  のとき、 $R^4$  及び  $R^5$  は、同一又は相異なって、水素原子又は炭素数 1～6 のアルキル基を示し、

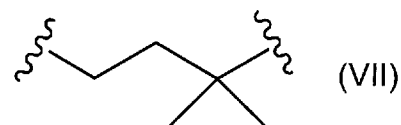
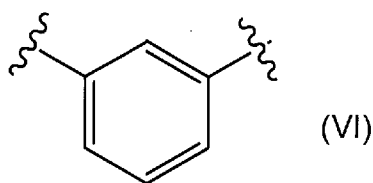
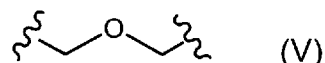
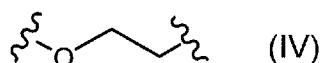
$R^6$  及び  $R^7$  は、同一又は相異なって、水素原子、ヒドロキシル基、炭素数 1～6 のアルキル基又は置換基を有していてもよいフェニル基を示し、

$R^8$  及び  $R^9$  は、同一又は相異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい炭素数 1～7 のアルコキシ基、炭素原子間に酸素原子を有していてもよい炭素数 3～7 のシクロアルコキシ基、置換基を有していてもよいフェニル基、又は置換基を有していてもよいチエニル基を示す。) で表されるベンジル基若しくはフェニルエチル基を示す請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載のウラシル化合物又はその塩。

[請求項6]

X が、エチレン基、トリメチレン基、下記式 (IV) ～ (VII)

[化5]



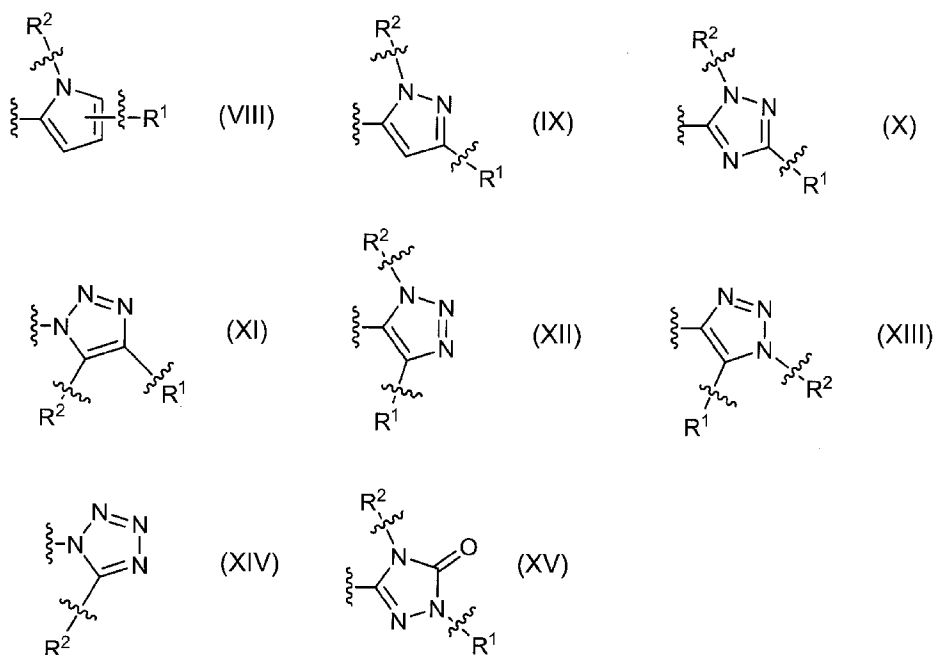
(式 (IV) 中の酸素末端は式 (I) 中のメチレン基と結合し、式 (IV) 中のメチレン末端は、式 (I) 中の A と結合し、式 (VII) 中のメチレン末端は式 (I) 中のメチレン基と結合し、式 (VII) 中のジメチルメチレン末端は、式 (I) 中の A と結合する。)

で表される基、及び一般式 (II) で表される基から選ばれるいずれかの基を示し、

Y が水素原子又はフッ素原子を示し、

Aが、下記式(VIII)～(XV)

[化6]

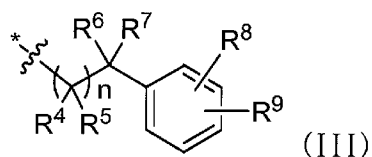


から選ばれるいずれかの含窒素不飽和複素環基を示し、

R<sup>1</sup>が、水素原子、シアノ基、メチル基、モノフルオロメチル基、ジフルオロエチル基、ヒドロキシメチル基、メトキシメチル基、ビニル基、エチニル基、モノメチルアミノカルボニル基、ジメチルアミノカルボニル基又はフェニル基を示し、

R<sup>2</sup>が、水素原子、又は下記一般式(III)

[化7]



(nは0又は1を示し、

n=0のとき、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、同一又は相異なって、水素原子又はフェニル基を示し、R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は、同一又は相異なって、水素原子、又は置換基としてハロゲン原子、若しくは炭素数3～7のシクロアルキ

ル基のいずれかを有していてもよい炭素数 1～6 のアルコキシ基を示し、

$n = 1$  のとき、 $R^4$  及び  $R^5$  は、同一又は相異なって、水素原子又は炭素数 1～6 のアルキル基を示し、

$R^6$  及び  $R^7$  は、同一又は相異なって、水素原子、ヒドロキシル基、炭素数 1～6 のアルキル基、又は置換基としてハロゲン原子、若しくは炭素数 1～6 のアルコキシ基のいずれかを有していてもよいフェニル基を示し、

$R^8$  及び  $R^9$  は、同一又は相異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換基としてハロゲン原子、若しくは炭素数 3～7 のシクロアルキル基のいずれかを有していてもよい炭素数 1～7 のアルコキシ基、炭素原子間に酸素原子を有していてもよい炭素数 3～7 のシクロアルコキシ基、置換基としてハロゲン原子、若しくは炭素数 1～6 のアルコキシ基のいずれかを有していてもよいフェニル基、又はチエニル基を示す。

) で表されるベンジル基若しくはフェニルエチル基を示す請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載のウラシル化合物又はその塩。

[請求項7]

X が、エチレン基、トリメチレン基又は式 (IV) で表される基を示し、

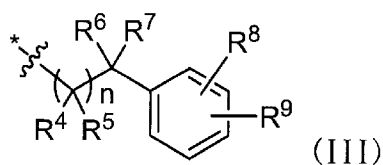
Y が水素原子又はフッ素原子を示し、

A が、式 (X)～(XII) 又は式 (XV) から選ばれるいずれかの含窒素不飽和複素環基を示し、

$R^1$  が、水素原子、メチル基、エチニル基、又はモノフルオロメチル基を示し、

$R^2$  が、下記一般式 (III)

[化8]



( $n = 1$  を示し、 $R^4$  及び  $R^5$  は水素原子を示し、  
 $R^6$  は、水素原子又はヒドロキシ基を示し  
 $R^7$  は、水素原子、炭素数 1 ～ 6 のアルキル基又は置換基としてフッ素原子、塩素原子、メトキシ基を有していてもよいフェニル基を示し、  
 $R^8$  及び  $R^9$  は、同一又は相異なって、水素原子、フッ素原子、塩素原子、炭素数 1 ～ 6 の直鎖状又は分枝状のアルコキシ基（当該アルコキシ基は、置換基としてハロゲン原子、炭素数 3 ～ 7 のシクロアルキル基若しくはシクロアルキリデン構造を有していてもよい）、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、テトラヒドロフリルオキシ基、テトラヒドロピリルオキシ基、置換基としてフッ素原子及び塩素原子を有していてもよいフェニル基、又はチエニル基を示す。）で表されるフェニルエチル基を示す請求項 6 に記載のウラシル化合物又はその塩。

- [請求項8] 請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載のウラシル化合物又はその塩を含有する医薬組成物。
- [請求項9] 請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載のウラシル化合物又はその塩を含有するヒトdUTPase阻害剤。
- [請求項10] 請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載のウラシル化合物又はその塩の、ヒトdUTPase阻害剤製造のための使用。
- [請求項11] 請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載のウラシル化合物又はその塩を投与することを特徴とするヒトdUTPase阻害方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/004229

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D403/06(2006.01)i, A61K31/513(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i,  
A61P43/00(2006.01)i, C07D403/12(2006.01)i, C07D405/14(2006.01)i,  
C07D417/14(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D401/00-421/14, A61K31/33-31/80, A61P1/00-43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2009

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2009 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2009

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA/REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                | Relevant to claim No. |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X<br>A    | HUANG, S.Q. et al, Study on porphyrins:<br>Synthesis and antitumor activity of porphyrin-<br>fluorouracil compounds, Acta Pharmaceutica<br>Sinica, 1991, Vol.26, No.6, p.415-419                                                                                                  | 1, 8-10<br>2-7        |
| X<br>A    | LIU, Y. et al, Syntheses of pyridylporphyrin-5-<br>fluorouracil compounds, Chinese Journal of<br>Applied Chemistry, 2005, Vol.22, No.2, p.219-221                                                                                                                                 | 1-2<br>3-10           |
| X<br>A    | GOLANKIEWICZ, K. et al,<br>Non-bonding base-base interaction in nucleic<br>acids. I. Synthesis and properties of several<br>1,1'-polymethylenebispyrimidines, Bulletin de<br>l'Academie Polonaise des Sciences, Serie des<br>Sciences Chimiques, 1970, Vol.18, No.8,<br>p.449-454 | 1-2<br>3-10           |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
01 October, 2009 (01.10.09)

Date of mailing of the international search report  
13 October, 2009 (13.10.09)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/004229

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                  | Relevant to claim No. |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X<br>A    | KORONIAK, H. et al, The structural study of internal [2 + 2] photodimers of the derivatives of 1,1'-trimethylen-bis(5-fluoro) uracil, Biochemical and Biophysical Research Communications, 1987, Vol.146, No.3, p.1270-1276                         | 1-2<br>3-10           |
| X<br>A    | GENESTE, H. et al, Synthesis and SAR of highly potent and selective dopamine D3-receptor antagonists: 1H-Pyrimidin-2-one derivatives, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2006, Vol.16, No.3, p.490-494                                     | 1-2<br>3-10           |
| X<br>A    | BRZEZINSKI, B. et al, Influence of intermolecular hydrogen bonds on the geometry of the photodimerization of 1,1'-trimethylene-bis(5R,5R')uracils, Journal of Molecular Structure, 1991, Vol.245, No.1-2, p.13-19                                   | 1-2<br>3-10           |
| X<br>A    | JP 54-130586 A (Elkawi AG.),<br>Claims 1 to 16; examples 1 to 13<br>& GB 2017082 A & DE 2854008 A1<br>& FR 2419288 A & CH 633280 A                                                                                                                  | 1-2<br>3-10           |
| X<br>A    | MCCORMICK, J.E. et al, N,N'-transphthaloylation in a monoprotected diamine, Synthesis, 2006, No.6, p.983-988                                                                                                                                        | 1-2<br>3-10           |
| X<br>A    | MCELHINNEY, R.S. et al, Nucleoside analogs: 8. Some isomers of B.3839, the original 5-fluorouracil/nitrosourea molecular combination, and their effect on colon, breast and lung tumors in mice, Anti-Cancer Drug Design, 1989, Vol.4, No.1, p.1-20 | 1-2<br>3-10           |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/004229

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 11  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claim 11 includes the methods for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**  
the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D403/06(2006.01)i, A61K31/513(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,  
C07D403/12(2006.01)i, C07D405/14(2006.01)i, C07D417/14(2006.01)i

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D401/00-421/14, A61K31/33-31/80, A61P1/00-43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

|             |                     |
|-------------|---------------------|
| 日本国実用新案公報   | 1 9 2 2 - 1 9 9 6 年 |
| 日本国公開実用新案公報 | 1 9 7 1 - 2 0 0 9 年 |
| 日本国実用新案登録公報 | 1 9 9 6 - 2 0 0 9 年 |
| 日本国登録実用新案公報 | 1 9 9 4 - 2 0 0 9 年 |

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA/REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                                                                                                                                                | 関連する<br>請求項の番号 |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| X<br>A          | HUANG, S. Q. et al,<br>Study on porphyrins: Synthesis and antitumor activity of<br>porphyrin-fluorouracil compounds,<br>Acta Pharmaceutica Sinica, 1991, Vol.26, No.6, p.415-419 | 1, 8-10<br>2-7 |
| X<br>A          | LIU, Y. et al,<br>Syntheses of pyridylporphyrin-5-fluorouracil compounds,<br>Chinese Journal of Applied Chemistry, 2005, Vol.22, No.2,<br>p. 219-221                             | 1-2<br>3-10    |

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

0 1 . 1 0 . 2 0 0 9

国際調査報告の発送日

1 3 . 1 0 . 2 0 0 9

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中西 聡

4 P

3 6 3 8

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |                                                                                                                                                                                                                                                                    |                |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*       | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                                                                                                                                                                                                                                  | 関連する<br>請求項の番号 |
| X<br>A                | GOLANKIEWICZ, K. et al,<br>Non-bonding base-base interaction in nucleic acids. I. Synthesis and properties of several 1,1'-polymethylenebispyrimidines, Bulletin de l'Academie Polonaise des Sciences, Serie des Sciences Chimiques, 1970, Vol.18, No.8, p.449-454 | 1-2<br>3-10    |
| X<br>A                | KORONIAK, H. et al,<br>The structural study of internal [2 + 2] photodimers of the derivatives of 1,1'-trimethylen-bis(5-fluoro) uracil, Biochemical and Biophysical Research Communications, 1987, Vol.146, No.3, p.1270-1276                                     | 1-2<br>3-10    |
| X<br>A                | GENESTE, H. et al,<br>Synthesis and SAR of highly potent and selective dopamine D3-receptor antagonists: 1H-Pyrimidin-2-one derivatives, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2006, Vol.16, No.3, p.490-494                                                 | 1-2<br>3-10    |
| X<br>A                | BRZEZINSKI, B. et al,<br>Influence of intermolecular hydrogen bonds on the geometry of the photodimerization of 1,1'-trimethylene-bis(5R,5R')uracils, Journal of Molecular Structure, 1991, Vol.245, No.1-2, p.13-19                                               | 1-2<br>3-10    |
| X<br>A                | JP 54-130586 A (エルカウイ・アクチエンゲゼルシヤフト)<br>請求項 1-16, 例 1-13<br>& GB 2017082 A & DE 2854008 A1 & FR 2419288 A & CH 633280 A                                                                                                                                             | 1-2<br>3-10    |
| X<br>A                | MCCORMICK, J.E. et al,<br>N,N'-transphthaloylation in a monoprotected diamine, Synthesis, 2006, No.6, p.983-988                                                                                                                                                    | 1-2<br>3-10    |
| X<br>A                | MCELHINNEY, R.S. et al,<br>Nucleoside analogs: 8. Some isomers of B.3839, the original 5-fluorouracil/nitrosourea molecular combination, and their effect on colon, breast and lung tumors in mice, Anti-Cancer Drug Design, 1989, Vol.4, No.1, p.1-20             | 1-2<br>3-10    |

## 第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求項 1 1 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求項 1 1 は「手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法」を包含するものである。
2. ☐ 請求項 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。